

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACETATO DE LEUPROLIDA 3,75 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado en microesferas para suspensión inyectable IM
Fortaleza:	3,75 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con una ampolleta de disolvente, una jeringa y 2 agujas de 22 G11/2 descartables.
Titular del Registro Sanitario, país:	SANDOZ GMBH, KUNDL, AUSTRIA
Fabricante, país:	1-ERIOCHEM S.A. ENTRE RÍOS, ARGENTINA Polvo liofilizado 2- M.R PHARMA S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA Elaboración del disolvente 3- INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA Elaboración del disolvente
Número de Registro Sanitario:	M-13-218-L02
Fecha de Inscripción:	3 de diciembre 2013
Composición:	
Cada bulbo de liofilizado contiene:	
Acetato de leuprolida	3,75 mg
Cada ampolleta de disolvente contiene:	
Carboximetilcelulosa sódica	7,5 mg
Manitol	75,0 mg
Polisorbato 80	1,5 mg
Agua para inyección	csp 1,5 mL
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protégase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Uso intramuscular (referirse a la posología)

Uso en adultos y niños

Cáncer de próstata

Acetato de leuprolida @3.75 mg, 7.5 mg, y 11.25 mg están indicados en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado, especialmente como una alternativa a la orquiectomía o la terapia de estrógenos.

Anemia debido a leiomiomas uterinos

Administrados en conjunto a un tratamiento con suplemento de hierro, están indicados para la mejora hematológica, previa a cirugías, de pacientes con anemia causadas por leiomiomas uterinos (fibroma uterino).

Debido a que algunos pacientes responden sólo a la terapia con suplementos de hierro, antes de comenzar la terapia se debe considerar un período de prueba de 1 mes de tratamiento con hierro. Si la respuesta al tratamiento con suplemento de hierro es inadecuada, se debe añadir Acetato de leuprolida al tratamiento.

Endometriosis

Están indicados en el tratamiento de la endometriosis, incluyendo el alivio del dolor y la reducción de lesiones de endometriosis durante un período de seis meses. Se puede utilizar en monoterapia o como adyuvante al tratamiento quirúrgico.

Pubertad precoz

Se pueden combinar para lograr la dosis requerida para el tratamiento de niños con pubertad precoz central. La selección de los niños debe hacerse según los siguientes criterios:

Diagnóstico clínico de la pubertad precoz central (idiopática o neurogénica) con la aparición de características sexuales secundarias antes de los 8 años de edad en las niñas y 9 años en los niños.

Confirmación del diagnóstico clínico antes de iniciar la terapia:

Respuesta puberal a la prueba de estimulación con GnRH. La sensibilidad de la prueba y la metodología deben ser conocidas.

Enfermedad ósea avanzada en un año en comparación con la edad cronológica.

La evaluación inicial debe incluir también:

Mediciones de altura y peso.

Niveles de esteroides sexuales.

Niveles de esteroides suprarrenales, para descartar hiperplasia suprarrenal congénita.

Nivel de β hCG, para excluir un tumor secretor de esteroides.

Ultrasonido pélvico/ suprarrenal/ testicular para descartar un tumor secretor de esteroides.

Tomografía computarizada de la cabeza, para descartar un tumor intracraneal.

Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de leuprolida para la pubertad precoz central, es especialmente importante confirmar que el paciente está dispuesto a cumplir con los requerimientos de dosis y la frecuencia de monitoreo requerida por el médico durante las primeras seis a ocho semanas de tratamiento para asegurar que la supresión de la función pituitaria gonadal es rápida.

Cáncer de mama

Acetato de leuprolida 3.75 mg está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastático/hormonodependiente en la mujer premenopáusica cuando se necesita una supresión de la función ovárica.

Contraindicaciones:

No tome Acetato de leuprolida **sí**

Usted es alérgico (hipersensible) a acetato de leuprolida o a cualquiera de los otros ingredientes (ver Sección 6).

Los pacientes sensibles a la gonadorelina (gonadotropina sintética liberadora de la hormona (GnRH)) y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), tales como buserelina, goserelina, histrelina y nafarelina, también pueden ser sensibles a Acetato de leuprolida

Hombres: usted es insensible a la terapia endocrina o paciente post-orquiectomía.

Mujeres: usted está o puede quedar embarazada mientras reciben el fármaco Acetato de leuprolida no debe utilizarse si usted está amamantando o ha sido diagnosticada con sangrado vaginal anormal.

Para tratamiento de endometriosis o de anemia debido a leiomiomas uterinos

Condiciones causantes de disminución en la densidad ósea, antecedentes personales o familiares de osteoporosis: en las mujeres tratadas con Acetato de leuprolida, se puede producir pérdida de la densidad mineral ósea inducida por el hipoposterogenismo y puede ser irreversible, los principales riesgos incluyen alcoholismo crónico y/o abuso de tabaco, antecedentes familiares de osteoporosis severa y uso crónico de medicamentos como anticonvulsivos o corticoesteroides, que disminuyen la densidad mineral ósea, Acetato de leuprolida debería ser usada con precaución en estos pacientes.

Hemorragia uterina, anormal, no diagnosticada: el uso de Acetato de leuprolida puede retardar el diagnóstico.

Para tratamiento de carcinoma prostático

Obstrucción del tracto urinario o antecedentes: la obstrucción del tracto urinario existente, debería ser tratada antes de comenzar con el tratamiento con Acetato de leuprolida para pacientes con antecedentes de obstrucción del tracto urinario, existe una mayor incidencia de enfermedad durante el tratamiento inicial con Acetato de leuprolida debido al incremento inicial en las concentraciones de testosterona sérica; se recomienda un estrecho monitoreo durante los primeros meses de tratamiento; puede ser necesaria la cateterización.

Metástasis vertebral: empeoramiento de los síntomas durante las primeras semanas de terapia con Acetato de leuprolida con riesgo de problemas neurológicos, incluyendo parálisis.

Para tratamiento de cáncer de mama metastático

Es indispensable verificar la ausencia de embarazo.

Se aconseja como con todos los otros análogos GnRH, vigilar las pacientes que presentan un estado osteoporótico en el tratamiento prolongado.

En las pacientes que presentan un cáncer de mama, como con los otros análogos de GnRH, puede haber un aumento posible y transitorio, al inicio del tratamiento, de signos y síntomas que deben ser tratados de manera sintomática.

No tomar Acetato de leuprolida si los anteriores aplican en su caso. Si no está seguro, hable con su médico antes de tomar Acetato de leuprolida ®.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cáncer de próstata

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/u obstrucción del tracto urinario deben ser vigilados cuidadosamente durante las primeras semanas del tratamiento.

En la mayoría de los pacientes los niveles de testosterona se elevan por encima de los valores basales en la primera semana de tratamiento, pero vuelven a los valores iniciales o por debajo de estos hacia el final de la segunda semana. Los niveles de castración se

alcanzan dentro de la segunda a la cuarta semana y, una vez logrados, se mantienen durante el tiempo que el paciente está usando el fármaco.

A veces ocurren aumentos transitorios en los niveles de la fosfatasa ácida al comienzo del tratamiento. Sin embargo, alrededor de la cuarta semana estos valores vuelven a los valores basales.

Los casos aislados de empeoramiento de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento pueden estar relacionados con análogos de la LHRH. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la parálisis, con o sin complicaciones fatales.

Uso ginecológico

Durante la fase inicial de la terapia, los esteroides sexuales aumentan por encima de los valores basales, debido a los efectos fisiológicos de la medicación. Por lo tanto, se puede observar un aumento de los signos y síntomas clínicos durante los primeros días de la terapia. Sin embargo, éstos desaparecerán con el tratamiento continuo con dosis apropiadas.

La pérdida de hueso se puede producir cuando un medicamento provoca un estado hip-estrogénico, de manera similar a lo que ocurre en la menopausia de forma natural. La pérdida ósea puede ser reversible después de la conclusión de un período de tratamiento de seis meses. Sin embargo, no hay datos disponibles sobre el uso de Acetato de leuprolida en mujeres durante un período más largo.

Se recomienda una prueba de embarazo para las mujeres en edad fértil si el tratamiento no se inicia durante la menstruación, o en pacientes con ciclos irregulares o si el plan de dosificación se retrasa. La administración regular cada cuatro semanas de 3.75 mg de Acetato de leuprolida continuamente ocasiona amenorrea hipogonadotrófica. La ocurrencia de metrorragia durante el tratamiento es anormal. En este caso, las concentraciones de estradiol en plasma se deben revisar, y si éstas son inferiores a los 50 mg/ ml, se debe investigar por lesiones orgánicas potenciales.

En el caso de fibromas uterinos, es obligatorio confirmar el diagnóstico de miomas y excluir masas ováricas, ya sea visualmente por laparoscopia o por ultrasonografía u otras técnicas de investigación, según corresponda, antes de instituir el tratamiento con Lectrum®.

Pubertad precoz

Durante la fase inicial del tratamiento se puede observar un aumento de los signos y síntomas clínicos. La no adherencia al tratamiento o las dosis inapropiadas pueden resultar en un control inadecuado del proceso puberal. Las consecuencias de este control inadecuado incluyen el retorno de los signos puberales, como la menstruación, el desarrollo de los senos y el crecimiento testicular. Los resultados a largo plazo de un control inadecuado de la secreción de esteroides gonadales son desconocidos, pero pueden incluir una estatura adulta comprometida.

La respuesta orgánica al Acetato de leuprolida debe controlarse de uno a dos meses después de comenzar la terapia con una prueba de estimulación con GnRH y por la determinación de los niveles de esteroides sexuales. La determinación de la progresión de la edad ósea debe llevarse a cabo cada seis - doce meses. Las hormonas sexuales pueden aumentar o exceder los niveles prepúberes si la dosis es inapropiada. Una vez que la dosis terapéutica se haya determinado, los niveles de gonadotropina y esteroides sexuales caerán a niveles prepúberes.

Todas las indicaciones

Existe un mayor riesgo de depresión incidente (que puede ser grave) en pacientes sometidos a tratamiento con agonistas de la GnRH, como Acetato de leuprolida. Los

pacientes deben ser informados al respecto y tratados apropiadamente, si se presentan síntomas.

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que puedan prolongar el intervalo QT los médicos deben evaluar la relación beneficio riesgo incluyendo el potencial de Torsade de pointes antes de iniciar el tratamiento con Acetato de leuprolida

La falta de eficacia clínica puede ocurrir debido a la reconstitución incorrecta del producto.

Monitoreo del paciente

Las siguientes determinaciones son especialmente importantes en el seguimiento de pacientes (en algunos pacientes, se pueden realizar otras determinaciones, dependiendo de su condición):

Medida de la densidad ósea: recomendada como necesaria para monitorear la respuesta del paciente durante el uso de Acetato de leuprolida a largo plazo, incluyendo en el tratamiento de endometriosis de más de seis meses.

Para tratamiento de pubertad precoz central

Determinaciones de velocidad de crecimiento lineal óseo y velocidad de edad ósea y estudios por imágenes: recomendados antes de la iniciación del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, comenzando tres a seis meses después de la iniciación del tratamiento, los estudios de imágenes por diagnóstico, deberían incluir radiografías de la mano y muñeca izquierda (o de la mano y muñeca que no se dominan) para la determinación de la edad ósea, ultrasonografía pélvica y resonancia magnética de cerebro.

Concentraciones séricas de dehidroepiandrosterona, estradiol, hormona folículo estimulante, gonadotrofina coriónica humana, hidroxiprogesterona, hormona luteinizante, prolactina y testosterona: recomendadas antes de iniciar el tratamiento para establecer la respuesta gonadotrófica prepuberal. Si la supresión de la función pituitaria gonadal no se manifiesta dentro de las seis a ocho semanas de inicio de la terapia con **Lectrum®** y la falta del consentimiento del paciente es descartada, **Lectrum®** debe ser interrumpido y el diagnóstico de precocidad sexual independiente de gonadotrofina debería ser considerado. Otras posibles causas de precocidad sexual incluyen hiperplasia adrenal, testotoxicosis y tumores hipotalámicos o testiculares.

Pruebas de estimulación de la hormona liberadora de gonadotrofina: recomendadas antes de iniciar el tratamiento para establecer la respuesta gonadotrófica prepuberal.

Pruebas de embarazo: recomendada si el tratamiento no se comienza durante la menstruación y en pacientes con ciclos menstruales anormales.

Para tratamiento de endometriosis y cáncer de mama metastático

Prueba de embarazo: recomendada para mujeres potencialmente reproductivas si no se comienza el tratamiento durante la menstruación, o en pacientes con ciclos irregulares o si se demora el plan de dosis.

La inyección regular cada cuatro semanas de una inyección de 3,75 mg de Acetato de leuprolida produce constantemente una amenorrea hipogonadotrófica. La ocurrencia de metrorragias en el curso del tratamiento es anormal; esto debe conducir a la verificación de la tasa de estradiol plasmático y, si éste es inferior a 50 pg/ml, a la investigación de eventuales lesiones orgánicas asociadas.

En caso de administración prolongada, se recomienda vigilar la masa ósea a fin de tomar mejor en cuenta el riesgo de osteoporosis.

Raramente, como con los otros agonistas de GnRH, puede aparecer una hipercalcemia luego de la puesta bajo tratamiento en las pacientes que presentan metástasis óseas.

Para tratamiento de carcinoma prostático

Concentraciones de fosfatasa ácida, prostática plasmática y/o concentraciones de antígeno prostático-específico, y concentraciones de testosterona sérica: se recomiendan a intervalos periódicos para monitorear la respuesta.

Scan óseo: recomendado como necesario para monitorear la respuesta en pacientes con riesgo de metástasis vertebral.

Estudios de imágenes: pielograma intravenoso, tomografía computarizada y/o ultrasonografía, deben ser usadas para diagnosticar o medir los pacientes con riesgo de uropatía obstructiva, son especialmente importantes durante las primeras semanas de terapia.

Alteración de los valores de laboratorio

Las siguientes interacciones han sido seleccionadas en base a su potencial significancia clínica.

Con los resultados de las pruebas de diagnóstico: pruebas de la función gonadal y pruebas de función pituitaria gonadotropina: la dosis terapéutica de Acetato de leuprolida suprime el sistema de retroalimentación pituitario-gonadal, la función inicial generalmente se recupera dentro de los 3 meses después de interrumpir el tratamiento.

Con fisiología/pruebas de laboratorio:

Concentración de fosfatasa ácida sérica: se pueden producir aumentos transitorios al comienzo del tratamiento de carcinoma prostático, pero generalmente disminuyen hasta cerca de los valores iniciales en la cuarta semana.

Alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) y lactodehidrogenasa (LDH): los valores pueden estar incrementados.

Estradiol: las concentraciones séricas están generalmente aumentadas durante las primeras semanas de terapia en adultos femeninos, pero luego disminuyen a niveles postmenopausia.

Lipoproteínas de baja densidad, colesterol total y triglicéridos: las concentraciones pueden estar incrementadas.

Plaquetas y leucocitos: pueden disminuir, la disminución de plaquetas puede ser transitoria, retornando a la normalidad durante el tratamiento.

Concentraciones de testosterona sérica: generalmente aumentan durante la primera semana de terapia para carcinoma prostático pero luego disminuyen; los niveles de castración se alcanzan dentro de la segunda a la cuarta semanas.

Consumo de otros medicamentos

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de Acetato de leuprolida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir el Torsade de pointes como los medicamentos antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), la metadona, la moxifloxacina, antipsicóticos, etc. deben ser evaluados cuidadosamente.

Efectos indeseables:

Cáncer de próstata

En la mayoría de los pacientes tratados con Acetato de leuprolida los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores basales durante la primera semana,

posteriormente disminuyeron al nivel inicial o a valores más bajos al final de la segunda semana de tratamiento. Este aumento transitorio de los niveles de la hormona se asoció ocasionalmente con un empeoramiento temporal de los signos y síntomas. Se debe dar atención especial a los pacientes con metástasis vertebral y/u obstrucción urinaria o hematuria, ya que un agravamiento potencial de los signos y síntomas en el inicio del tratamiento puede provocar problemas neurológicos, tal como debilidad y/o parestesia de las extremidades inferiores o un empeoramiento de los síntomas urinarios.

En estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en un 5% o más de los pacientes que recibieron Acetato de leuprolida ®:

Sistema cardiovascular:	edema
Sistema gastrointestinal:	náusea y vómito
Sistema endocrino:	disminución del tamaño testicular*, sofocos*, sudoración* impotencia*
Sistema nervioso central/periférico:	dolor general disnea
Sistema respiratorio:	astenia
Varios:	

En estos mismos estudios, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en menos del 5% de los pacientes que recibieron Acetato de leuprolida:

Sistema cardiovascular:	angina, arritmia cardiaca
Sistema gastrointestinal:	anorexia, diarrea
Sistema endocrino:	ginecomastia, disminución de la libido
Sistema musculoesquelético:	dolor de huesos, mialgia
Sistema nervioso central/periférico:	parestesia, insomnio hemoptisis
Sistema respiratorio:	dermatitis, reacciones locales en la piel, crecimiento del cabello
Sistema tegmental:	disuria, polaquiuria, urgencia urinaria, dolor testicular
Sistema urogenital:	diabetes, fiebre, escalofríos, nódulos duros en la orofaringe, aumento de calcio en suero, aumento de peso, aumento de ácido úrico en suero. Se han reportado reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, inflamación, abscesos estériles, induración y hematoma
Varios:	

* Efectos fisiológicos de disminución de la testosterona

Uso ginecológico

Los niveles de estradiol podrían aumentar durante las primeras semanas después de la inyección inicial de Lectrum® de 3.75 mg, pero luego caer a los valores basales. Este aumento transitorio de estradiol puede estar asociado con un empeoramiento temporal de los signos y síntomas. Los resultados de laboratorio han demostrado cambios en la relación

HDL/ LDL, cuando se induce un estado menopáusico terapéutico transitorio. Sin embargo, la implicación clínica de estos cambios en esta población de pacientes durante un período terapéutico restringido no es clara. Se observaron elevaciones aisladas de la aspartato aminotransferasa sérica.

En los estudios clínicos para el tratamiento de la endometriosis y fibroma uterino, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en el 5% o más de los pacientes tratados con Lectrum® de 3.75 mg:

Sistema cardiovascular:	edema
Sistema gastrointestinal:	náusea y vómito, trastornos gastrointestinales *
Sistema endocrino:	sofocos* y sudoración*, cambios en los senos* (inflamación e hipersensibilidad), disminución de la libido*, efectos dependientes de andrógenos (virilismo, acné, seborrea, hirsutismo, cambios en la voz)
Sistema musculoesquelético:	mialgia*, trastornos de las articulaciones*
Sistema nervioso central/ periférico:	depresión*/ labilidad emocional*, dolor de cabeza*, mareos, insomnio*/ alteraciones del sueño, dolor general, trastornos neuromusculares*; nerviosismo*, parestesias
	reacciones locales en la piel
Sistema tegmental:	vaginitis*
Sistema urogenital:	astenia, aumento o pérdida de peso
Varios:	

En estos mismos estudios, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en menos del 5% de los pacientes que recibieron Acetato de leuprolida ® de 3.75 mg:

Sistema cardiovascular:	palpitaciones, síncope, taquicardia
Sistema gastrointestinal:	boca seca, estreñimiento, diarrea, flatulencia, cambios en el apetito
Sistema musculoesquelético:	mialgias, hipertonía
Sistema nervioso central/ periférico:	ansiedad, trastornos de la personalidad, trastornos de la memoria, delirio
	equimosis, alopecia, trastornos del pelo, cambios ungueales
Sistema tegmental:	disuria, lactancia
Sistema urogenital:	alteraciones oftalmológicas, linfadenopatía, aumento o pérdida de peso, perversiones del gusto, olor vaginal, síntomas de gripe. Se reportaron reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, inflamación, abscesos estériles, induración y hematoma
Varios:	

Otras reacciones adversas en mujeres adultas: amenorrea o hemorragia vaginal leve e irregular.

* Efectos fisiológicos de disminución de los estrógenos

Pubertad precoz

En estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en el 2% o más de los pacientes tratados con Acetato de leuprolida ®:

Cuerpo en general:	dolor generalizado
Sistema tegmental:	acné/ seborrea, reacción en el sitio de la inyección, incluyendo abscesos, erupciones en la piel, eritema multiforme
Sistema urogenital:	vaginitis, sangrado, flujo

En estos mismos estudios, las siguientes reacciones adversas ocurrieron en menos del 2% de los pacientes que fueron tratados con Acetato de leuprolida ®:

Cuerpo en general:	dolor de cuerpo, fiebre, dolor de cabeza, infección
Sistema cardiovascular:	síncope, vasodilatación
Sistema digestivo:	disfagia, gingivitis, náuseas y vómitos
Sistema endocrino:	aceleración de la madurez sexual, trastornos metabólicos y nutricionales, edema periférico, aumento de peso
Sistema nervioso:	nerviosismo, trastornos de la personalidad, somnolencia, labilidad emocional
Sistema respiratorio:	epistaxis
Sistema tegmental:	alopecia, estrías en la piel
Sistema urogenital:	cambios de la cervix, cambios de ginecomastia/ mamas; incontinencia urinaria

Reacciones adversas adicionales

Sistema cardiovascular:	insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hipotensión, cambios en el ECG/ isquemia, infarto de miocardio, soplo, flebitis/ trombosis, embolia pulmonar, episodio isquémico transitorio, prolongación del intervalo QT
Sistema gastrointestinal:	estreñimiento, disfagia, alteraciones gastrointestinales y sangrado, disfunción hepática, úlcera péptica, pólipos rectales

Sistema respiratorio:	Tos, frote pleural, fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, cambios respiratorios, congestión de los senos
Sistema endocrino:	dolor de pecho o inflamación, aumento de la libido, agrandamiento de la tiroides anemia, disminución de los glóbulos blancos
Sistema sanguíneo y linfático:	síntomas similares a los de la tenosinovitis,
Sistema musculoesquelético:	espondilitis anquilosante, dolor en las articulaciones, fibrosis pélvica
Sistema nervioso central/ periférico:	ansiedad, neuropatía periférica, fracturas de columna/ parálisis, visión borrosa, mareos, audición y alteraciones del gusto, letargo, trastornos de la memoria, cambios de humor, lentitud, síncope/ pérdida de la conciencia
Sistema tegmental:	exantema, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, carcinoma de piel/ oído, piel seca, equimosis, pérdida de cabello, prurito, lesiones en la piel y pigmentación
Sistema urogenital:	dolor de próstata, espasmos de la vejiga, incontinencia, aumento de volumen del pene, obstrucción urinaria, infección del tracto urinario
Varios:	reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, inflamación, abscesos estériles, induración y hematoma, hipoglucemia, depresión, infección/ inflamación, cambios oftalmológicos, tumores

Al igual que con otros medicamentos de esta clase, los casos de inestabilidad del ánimo, como la depresión, han sido registrados como un efecto psicológico de la disminución de los niveles de esteroides sexuales, con casos muy raros de ideación o intentos suicidas.

Reducción de masa ósea que puede ocurrir con el uso de antagonistas de la GnRH.

Apoplejía pituitaria: Durante la vigilancia post-comercialización, se han reportado casos raros de apoplejía pituitaria (un síndrome clínico secundario al infarto de la glándula pituitaria) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma pituitario, con una mayoría de los casos de apoplejía pituitaria que ocurren dentro de las 2 semanas de la primera dosis, y algunos dentro de la primera hora. En estos casos, la apoplejía pituitaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios en la visión, oftalmoplejía, alteración del estado mental, y algunas veces el colapso cardiovascular. Se ha requerido atención médica inmediata.

Posología y método de administración:

Información general de dosis

Se recomienda que la aplicación de la dosis sea administrada por el médico.

La leuprolida tiene aproximadamente de 15 a 50 veces la actividad de la hormona liberadora de la hormona luteinizante que se produce naturalmente (LHRH), y de 80 a 100 veces la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadorelina).

Para tratamiento de anemia debido a leiomiomas uterinos

La terapia debe continuar sin interrupción durante tres meses. No se recomienda el re-tratamiento. No obstante si se contempla el re-tratamiento la densidad ósea debe ser medida antes de comenzar el tratamiento para verificar que valores están en el rango normal.

Para tratamiento de pubertad precoz central

La dosis debe ser individual para cada paciente y titulada hasta que el eje pituitario gonadal sea suprimido de acuerdo a los parámetros clínicos o de laboratorio. Generalmente la dosis que suprime adecuadamente el eje pituitario gonadal es apropiada para la terapia completa, no obstante no existen datos suficientes para guiar el ajuste de la dosis como un cambio en el peso del niño, una consecuencia especial para niños que han comenzado la terapia a muy temprana edad a dosis bajas. Se requiere un cuidadoso monitoreo para la supresión del eje pituitario gonadal, especialmente uno a dos meses después de la iniciación del tratamiento o luego de cambios en la dosis.

Si el paciente tolera y responde a la terapia con Acetato de leuprolida el tratamiento debería continuar hasta que se desee la reaparición de la pubertad. La interrupción de la terapia con Acetato de leuprolida debería ser considerada antes de los 11 años en las niñas y de los 12 años en los niños. La función normal del eje pituitario gonadal se recupera dentro de las 4 a 12 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Para tratamiento de endometriosis

Se recomienda que la terapia comience con el primer día del ciclo menstrual después que el embarazo haya sido descartado.

El desarrollo de amenorrea, generalmente es evidencia de una respuesta clínica, aunque aún pueden producirse manchas o sangrado del endometrio atrófico.

La terapia debe continuarse sin interrupción, durante 6 meses. No se recomienda el re-tratamiento. No obstante, si se contempla el re-tratamiento, la densidad ósea debe ser medida antes de comenzar el tratamiento para verificar que valores están en el rango normal.

Para tratamiento de carcinoma prostático

Los pacientes que reciben Acetato de leuprolida deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en terapia con agentes antineoplásicos.

Empeoramientos aislados en corto tiempo de síntomas neurológicos pueden contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales en pacientes con metástasis vertebral. Para pacientes de riesgo, la terapia debe ser iniciada con inyecciones de Acetato de leuprolida diarias por las primeras 2 semanas para observar la reacción del paciente, ya que el empeoramiento de los síntomas requiere ocasionalmente interrumpir la terapia y posiblemente intervención quirúrgica.

Para tratamiento de efectos adversos

Tratamiento recomendado:

Dolor óseo: analgésico oral suave con reposo o si es severo, narcóticos parenterales. El dolor óseo generalmente se calma después de la segunda semana.

Empeoramiento de obstrucción urinaria en el tratamiento de carcinoma prostático: cateterización. La obstrucción urinaria generalmente desaparece después de las primeras semanas de terapia con leuprolida.

Debe administrarse bajo supervisión médica. La dosis mensual recomendada es:

Adultos

Anemia causada por leiomioma uterino (fibroma)

3.75 mg administrados como una única inyección intramuscular cada mes, durante un máximo de tres meses.

11.25 mg administrados como una única inyección intramuscular cada tres meses.

Cáncer de próstata: según criterio médico.

7.5 mg administrados como una única inyección intramuscular cada mes, durante el tiempo especificado por el médico (sugerido en USA-CANADA).

3.75 mg administrados como una inyección intramuscular o subcutánea cada mes, durante el tiempo especificado por el médico (sugerido en EUROPA – Japón).

11.25 mg administrados como una inyección intramuscular o subcutánea cada tres meses, durante el tiempo especificado por el médico.

Endometriosis

3.75 mg administrados como una única inyección intramuscular cada mes o 11.25 mg cada tres meses, durante un periodo máximo de seis meses.

Cáncer de mama metastático

3.75 mg administrados como una inyección intramuscular o subcutánea cada 28 días

Niños

Pubertad precoz

La dosis de Acetato de leuprolida debe ser individualizada para cada niño. La dosis se basa en la proporción de mg de acetato de leuprolida por kg de peso corporal (mg/ kg). Los niños más pequeños requieren dosis más grandes, de acuerdo con la proporción mg/ kg. Uno o dos meses después de iniciar el tratamiento, o cuando se requieran ajustes de la dosis, el niño debe controlarse con pruebas de estimulación de GnRH, la determinación de los niveles de esteroides sexuales y el sistema de estadificación de Tanner para confirmar la regulación a la baja. La progresión de la enfermedad ósea debe controlarse cada 6 a 12 meses. La dosis debe ajustarse hasta que no se observe progresión de la enfermedad por medio de los parámetros de las pruebas clínicas y/o de laboratorio. En la mayoría de los niños, la primera dosis que resulta en una regulación adecuada a la baja probablemente se puede mantener durante todo el tratamiento. Sin embargo, los datos disponibles hasta la fecha son insuficientes para determinar los ajustes de dosis, ya que los pacientes van a mayores categorías de peso, después de haber comenzado el tratamiento cuando eran muy jóvenes y en dosis bajas. La regulación a la baja se debe comprobar que siga siendo adecuada en estos pacientes, cuyos pesos pueden aumentar significativamente durante el tratamiento. La interrupción de Acetato de leuprolida se debe considerar antes de la edad de 11 años para las niñas y 12 años para los varones.

La dosis inicial recomendada es de 0.3 mg por kg de peso corporal cada 4 semanas (para una dosis total mínima de 7.5 mg), administrada en una dosis única por vía intramuscular. La dosis inicial puede ser determinada por el peso corporal del niño.

Peso corporal:

≤ 25.0 kg

> 25 a 37.5 kg

> 37.5 kg

Dosis inicial:

7.50 mg, intramuscular, cada 4 semanas

11.25 mg, intramuscular, cada 4 semanas

15.00 mg, intramuscular, cada 4 semanas

Dosis de mantenimiento:

La dosis se debe aumentar, según sea necesario, en incrementos de 3.75 mg cada 4 semanas, hasta llegar a una dosis máxima total de 15 mg cada 4 semanas.

Uso en adultos mayores, niños y otros grupos de riesgo

Adultos mayores

No hay recomendaciones especiales para el uso de Acetato de leuprolida en el cáncer de próstata en pacientes adultos mayores. En todos los casos, este medicamento se utiliza con frecuencia en pacientes adultos mayores, y gran parte de los datos disponibles provienen de este grupo de edad, especialmente para el tratamiento del cáncer de próstata. En patologías ginecológicas, el uso de Acetato de leuprolida no se justifica en pacientes adultos mayores, debido a que ya han pasado la menopausia. La aparición de problemas geriátricos específicos que limitan el uso de Acetato de leuprolida es inesperada en pacientes adultos mayores.

Niños y bebés

El uso en niños sólo se justifica para el tratamiento de la pubertad precoz. Según los conocimientos actuales, el uso en bebés no se justifica.

Método de administración

Acetato de leuprolida ® en suspensión para inyección de 3.75 mg, de 7.5 mg se presentan en viales que contienen microcápsulas liofilizadas para la administración mensual mediante una sola inyección intramuscular, y Acetato de leuprolida ® en suspensión para inyección de 11.25 mg se presentan en viales que contienen microcápsulas liofilizadas para la administración cada tres meses mediante una sola inyección intramuscular. El producto primero debe ser reconstituido mediante la adición del diluyente. Las recomendaciones para la reconstitución de Acetato de leuprolida 3.75 mg, de 7.5 mg y de 11.25 mg son las siguientes:

Verificar si todo el contenido de diluyente en la ampolla está en el "cuerpo". Presionar hasta romper el cuello de la ampolla.

Para Acetato de leuprolida ® de 3.75 mg y 7.5 mg: Utilizando la jeringa con una de las agujas de calibre 22, retirar 1 ml de diluyente de la ampolla (cualquier cantidad remanente del diluyente debe desecharse).

Para Acetato de leuprolida ® de 11.25 mg: Utilizando la jeringa con una de las agujas de calibre 22, retirar 1.5 ml de diluyente del vial (cualquier cantidad remanente del diluyente debe desecharse).

Retirar la tapa protectora externa del vial e inyectar el diluyente dentro del vial.

Agitar el vial hasta obtener una suspensión uniforme. La suspensión puede tener una apariencia lechosa.

Inmediatamente después de la reconstitución de la suspensión, extraer todo el contenido del vial, inclinando ligeramente el vial y colocando el bisel de la aguja en la parte inferior del mismo. No invertir el vial.

Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa, utilizando la segunda aguja incluida en el empaque.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacción.

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, el uso concomitante de acetato de leuprolida con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir el Torsade de pointes como los medicamentos Antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o de clase III (p. ej., amiodarona,

sotalol, dofetilida, ibutilida), la metadona, la moxifloxacina, antipsicóticos, etc, deben ser evaluados cuidadosamente.

Uso en Embarazo y lactancia:

Acetato de leuprolida ® está contraindicado para usarse durante el embarazo y la lactancia.

Embarazo

El uso seguro de Acetato de leuprolida en el embarazo no se ha establecido clínicamente. Antes de iniciar el tratamiento con Acetato de leuprolida, se debe descartar el embarazo. Cuando se utiliza en la dosis recomendada, Acetato de leuprolida normalmente inhibe la ovulación y la menstruación se detiene. Sin embargo la anticoncepción no se garantiza tomando Lectrum® y por lo tanto, las pacientes deben usar métodos no hormonales de anticoncepción durante el tratamiento.

Las pacientes deben ser advertidas de que si pierden dosis sucesivas de Lectrum®, puede ocurrir una hemorragia por disrupción o la ovulación con potencial para la concepción.

Las pacientes deben ser advertidas de ver a su médico si creen que pueden estar embarazadas.

Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento, se debe discontinuar el medicamento.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Ha habido reportes de malformación fetal cuando se ha administrado Acetato de leuprolida ® durante el embarazo.

A la paciente se le debe informar de esta evidencia y de la posibilidad de un riesgo desconocido para el feto.

Lactancia

No se sabe si Acetato de leuprolida pasa a la leche materna. No obstante debido a los potenciales efectos adversos en los niños generalmente no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Lectrum®.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes especialmente sensibles, en los que los medicamentos pueden inducir reacciones poco frecuentes, deben estar atentos a las reacciones que se producen con el uso de esta medicina antes de conducir vehículos, operar maquinaria o realizar cualquier otra actividad que requiera concentración.

Sobredosis:

En ratas, la administración subcutánea de una concentración de 125 a 250 veces y 250 a 500 veces mayor que la dosis recomendada para niños y adultos de acuerdo con el peso corporal dio como resultado disnea, disminución de la actividad e irritación en el sitio de la inyección. Sin embargo, no hay síntomas clínicos típicos de esta situación. En estudios clínicos iniciales, en los que se utilizaron dosis subcutáneas diarias de Acetato de leuprolida tan altas como 20 mg/ día durante un máximo de 2 años, no hubo reacciones adversas diferentes de las observadas cuando se usó una dosis de 1 mg/ día.

En casos de sobredosis, los pacientes deben ser estrechamente vigilados y el manejo debe ser sintomático y de soporte.

Propiedades farmacodinámicas:

Análogo de la hormona liberadora de gonadotrofina, agente antiendometriótico, antineoplásico, inhibidor de gonadotrofina.

ATC. L02AE02

Mecanismo de acción/Efectos:

Semejante a lo que se produce naturalmente con la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), la administración inicial o intermitente de leuprolida simula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH) de la pituitaria anterior.

Carcinoma prostático: la liberación de LH y FSH desde la pituitaria anterior aumenta transitoriamente las concentraciones de testosterona y dehidrotestosterona en los hombres. De todos modos, la administración continua de leuprolida en el tratamiento del carcinoma de próstata suprime la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas, con una resultante disminución de las concentraciones de testosterona y una "castración médica".

Anemia debido a leiomiomas uterinos; endometriosis, y carcinoma de mama: la estimulación inicial de gonadotrofinas desde la pituitaria anterior es seguida por una supresión prolongada. La liberación de gonadotrofina desde la pituitaria anterior aumenta transitoriamente los niveles de estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas. No obstante la administración continua de leuprolida produce una disminución en la concentración de estradiol, estrona y progesterona a niveles postmenopáusicos. Como una consecuencia de la supresión de la función ovárica, tanto los tejidos endometriales normales como ectópicos, se vuelven inactivos y atróficos. Como resultado se produce amenorrea.

Pubertad precoz central: después de la estimulación inicial de gonadotrofinas y un incremento en la relación de desarrollo puberal, las concentraciones de testosterona y estradiol en niños y niñas disminuyen respectivamente a concentraciones prepuberales con la administración continua de dosis terapéuticas de leuprolida. Las concentraciones de gonadotrofina estimulada y basal, también se reducen a niveles prepuberales. Como resultado, se detiene la menstruación, disminuye el desarrollo de los órganos reproductivos y la velocidad de la edad ósea se aproxima a lo normal, mejorando la posibilidad de los niños de alcanzar la altura adulta pronosticada. La discontinuación de la terapia con leuprolida, retorna las gonadotrofinas a niveles pubertales y reanuda la maduración natural.

Otras acciones/efectos:

La leuprolida produce algunos efectos androgénicos en las mujeres.

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

Absorción:

La biodisponibilidad después de la inyección intramuscular de la formulación depot se estima en aproximadamente 90%.

Distribución:

La media del volumen de distribución en estado estacionario después de una dosis única por vía intravenosa en voluntarios varones sanos fue de 27 L.

Unión a proteínas:

Moderada (46%).

Biotransformación:

Es metabolizado a péptidos más pequeños inactivos, Metabolito I (un pentapéptido), Metabolitos II y III (tripéptidos), y Metabolito IV (un dipéptido).

Vida media:

Aproximadamente 3 horas después de una dosis de 1 mg por vía intravenosa en voluntarios varones sanos.

El comienzo de la acción:

Se produjo aumentos transitorios en las concentraciones de estradiol y testosterona dentro

de la primera semana de tratamiento, la disminución a niveles de castración y posmenopáusicas, ocurrió un plazo de 2 a 4 semanas, respectivamente.

Tiempo hasta la concentración máxima:

3, 75 mg depot: 4 hs.

7, 5 mg depot: 4 hs.

22,5 mg depot: 4 hs.

Concentración plasmática máxima:

3, 75 mg depot: 4,6 to 10,2 ng/ml

7, 5 mg depot: 20 ng/ml.

22,5 mg depot: 48.9 ng/ml.

Tiempo hasta el efecto máximo:

Amenorrea: usualmente ocurre luego de 1 a 2 meses de terapia.

Duración de la acción:

Sistema hipofisario gonadal: la función normal se restaura dentro de las 4 a 12 semanas después que la terapia se suspende.

Amenorrea: el sangrado cíclico vuelve generalmente dentro de 60 a 90 días después de que la terapia se suspende.

Eliminación:

Menos del 5% de la dosis de 3,75 mg fue recuperada en orina como droga parental y Metabolito I.

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

Uso de técnicas apropiadas para evitar la contaminación del medicamento, área de trabajo, y el operador durante la transferencia entre contenedores (incluyendo el entrenamiento adecuado del personal en esta técnica).

Precaución y eliminación adecuada de agujas, jeringas, viales, ampollas, y medicamentos sin utilizar.

Dado que Leuprolida inyectable y disolvente no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación y la porción no utilizada debe ser desechada.

2007.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2015.