

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado en microesferas para suspensión inyectable IM
Fortaleza:	7,5 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-13-217-L02
Fecha de Inscripción:	3 de diciembre 2013
Composición:	
Cada bulbo de liofilizado contiene:	
Acetato de leuprolida	7,5 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. Protéjase de la luz. No congelar.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de anemia debido a leiomiomas uterinos: la leuprolida administrada junto a un tratamiento con suplemento de hierro, está indicada para la mejora hematológica, previa a cirugías, de pacientes con anemia causada por leiomiomas uterinos (fibromas). Debido a que algunos pacientes responden solo a la terapia con suplementos de hierro, antes de iniciar la terapia con leuprolida, debe considerarse un período de prueba de 1 mes de

tratamiento con hierro. Si la respuesta al tratamiento con suplemento de hierro es inadecuada debe agregarse al tratamiento la leuprolida.

-Tratamiento del carcinoma de próstata: la leuprolida está indicada para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado, especialmente como una alternativa a la orquiectomía o de la administración de estrógeno.

-Tratamiento de endometriosis: la leuprolida está indicada para el manejo de endometriosis, incluyendo alivio del dolor y reducción de las lesiones endometrióticas.

-Tratamiento de la pubertad precoz central: la leuprolida está indicada para el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC idiopática o neurogénica) en niños con comienzo de características sexuales secundarias antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. Antes de la iniciación de la terapia con leuprolida, el diagnóstico clínico debe ser confirmado por una respuesta prepuberal a una prueba de estimulación a gonadorelina y por la edad ósea que está avanzada por lo menos 1 año respecto de la edad cronológica. El diagnóstico de PPC debería ser confirmado antes de la iniciación del tratamiento con leuprolida por la medida de esteroides sexuales séricos, medida, peso y niveles de gonadotropina basal y por respuesta a las pruebas de estimulación a gonadorelina, imágenes diagnósticas de cerebro (incluyendo pituitaria e hipotálamo) y realización de exámenes ultrasónicos pélvicos.

Antes de comenzar el tratamiento con leuprolida para PPC, 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 6 a 8 semanas de tratamiento para asegurar que la supresión de la función pituitaria gonadal es rápida.

-Tratamiento del cáncer de mama: la leuprolida está indicada para el tratamiento paliativo de carcinoma de mama avanzado en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas.

Contraindicaciones

Las siguientes contraindicaciones/problemas médicos han sido seleccionadas en base a su potencial significancia clínica.

Se debe tener en cuenta la relación riesgos/beneficios cuando existen los siguientes problemas médicos:

-Sensibilidad a gonadorelina (hormona sintética liberadora de gonadotropina (GnRH)), análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tales como buserelina, goserelina, histrelina, leuprolida y nafarelina.

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 leuprolida, se puede producir pérdida de la densidad mineral ósea inducida por el hipoestrogenismo 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, la leuprolida debería ser usada con precaución en estos pacientes.

-Hemorragia uterina, anormal, no diagnosticada: el uso 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 leuprolida; para pacientes con antecedentes de obstrucción del tracto urinario, existe una mayor incidencia de enfermedad durante el tratamiento inicial con 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 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 osteoporósico 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.

Precauciones

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 leuprolida a largo plazo, incluyendo en el tratamiento de endometriosis de más de 6 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 3 a 6 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,

gonadotropina 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 6 a 8 semanas de inicio de la terapia con leuprolida y la falta del consentimiento del paciente es descartada, la leuprolida debe ser interrumpida y el diagnóstico de precocidad sexual independiente de gonadotropina 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 gonadotropina: 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 4 semanas de una inyección de 3,75 mg 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.

Advertencias especiales y precauciones para el uso

Precauciones mientras usa ACETATO DE LEUPROLIDA

-Es importante el estrecho monitoreo por parte del médico.

Para el tratamiento de endometriosis o anemia debido a leiomiomas uterinos:

-Es posible que se produzca amenorrea o períodos menstruales irregulares; consultar con su médico si la menstruación regular no se produce dentro de los 60 a 90 días después de haber interrumpido la medicación.

-Comunicar al médico si persiste la menstruación durante el tratamiento, no obstante el olvido de una o más dosis sucesivas de leuprolida puede resultar en interrupción del sangrado menstrual.

-Advertir sobre el uso de anticonceptivos no hormonales durante la terapia; no usar anticonceptivos orales.

-Interrumpir la medicación y consultar con su médico si se sospecha embarazo.

Efectos indeseables

Nota: Muchos de los efectos colaterales/adversos de leuprolida están relacionados al hipoestrogenismo en mujeres, y al hipotestosteronismo en hombres. Con el uso a largo plazo, no ha sido establecida la reversibilidad del hipogonadismo clínico producido por la leuprolida.

Existe riesgo de aumento de pérdida de la densidad ósea trabecular vertebral durante el tratamiento para endometriosis o para anemia debido a leiomiomas uterinos, esta pérdida puede ser irreversible. No obstante, la pérdida generalmente es menor cuando el período de tratamiento está limitado a 3 meses (por fibroma) o 6 meses (por endometriosis), excepto en pacientes con factores de riesgos existentes como antecedentes de osteoporosis. Comparados a los valores de densidad ósea pre-tratamiento, los valores de densidad ósea medidos por absorptiometría de rayos X disminuyeron en un 3 % en los pacientes tratados por endometriosis a los 6 meses; una medida de 12 meses, 6 meses después de interrumpir el tratamiento con leuprolida, mostró una disminución del 2 % en estos pacientes. También se ha informado disminución en la densidad ósea en hombres que han tenido orquiectomía o en hombres tratados con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina.

Los siguientes efectos colaterales adversos han sido seleccionados en base a su potencial significancia clínica.

Efectos que necesitan atención médica:

Efectos menos frecuentes (> 5%)

-En adultos hombres y mujeres: **arritmias cardíacas o palpitaciones** (taquicardia irregular) hasta un 19 % en hombres.

Efectos raros (< 5 %)

-En adultos hombres y mujeres: **anafilaxia** (cambios en color de la piel facial, respiración irregular, tumefacción o hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, respiración entrecortada, ruido de pecho, rash cutáneo, urticaria, y/o picazón, disminución severa de la

presión sanguínea repentina y colapso); **dolor de hueso, muscular o en las articulaciones, parestesias** (entumecimiento u hormigueo de manos y pies); **síncope** (desmayo).

-En mujeres adultas solamente: **efectos androgénicos** (engrosamiento de la voz, aumento del crecimiento del pelo); **cambios en la personalidad** (ansiedad, depresión mental, cambios en el humor, nerviosismo).

-En hombres adultos solamente: **angina o infarto miocárdico** (dolor de pecho); **embolia pulmonar** (acortamiento repentino de la respiración); **tromboflebitis** (dolores en la ingle o en las piernas, especialmente en las pantorrillas).

-En niños y niñas: **dolor corporal, reacción en el sitio de la inyección** (ardor, picazón, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la inyección); **rash cutáneo**.

-En niñas: esperados dentro de las primeras semanas. **Sangrado uterino continuo** (hemorragia vaginal); **descarga vaginal continua** (descarga vaginal blanca).

Efectos que necesitan atención médica sólo si continúan o son molestos

Efectos más frecuentes (> 50 %)

-En hombres y mujeres adultas: **golpes de calor** (sudoración y sensación de calor repentino).

-En mujeres adultas solamente: **amenorrea** (falta del período menstrual); o **sangrado** (hemorragia vaginal leve, irregular).

Efectos menos frecuentes (5 a 13 %)

-En hombres y mujeres adultas: **visión borrosa, disminución de la libido** (disminución del interés sexual); **mareos, edema** (hinchazón de las piernas y de los pies); **dolor de cabeza, reacción en el sitio de la inyección** (ardor, picazón, enrojecimiento, o hinchazón en el lugar de la inyección); **náuseas o vómitos; edema o aumento en la sensibilidad de las mamas, problemas para dormir, aumento de peso**.

-En mujeres adultas solamente: **acentuación transitoria de la enfermedad endometriótica** (dolor pélvico); **vaginitis** (ardor, sequedad o prurito vaginal).

Nota: poco después de haber iniciado la terapia para endometriosis se puede producir una acentuación de la enfermedad, con un aumento transitorio de los síntomas (dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, sensibilidad pélvica, endurecimiento) como resultado de un aumento temporario del estradiol sérico.

-En hombres adultos solamente: **constipación, disminución del tamaño de los testículos, acentuación transitoria de la enfermedad** (dolor óseo); **impotencia** (incapacidad de tener o mantener una erección).

Nota: poco después de la iniciación de la terapia para carcinoma prostático, se puede producir una acentuación de la enfermedad, con un aumento transitorio, a veces severo, del dolor óseo o del tumor, generalmente asociado con el aumento sérico de testosterona, pero

generalmente desaparece con el tratamiento continuado con leuprolida. Durante este período pueden ser necesarios los analgésicos. Otros signos y síntomas del carcinoma prostático, incluyendo dificultad para orinar y compresión espinal, también pueden empeorar transitoriamente. Además, el empeoramiento de los signos y síntomas neurológicos en pacientes con metástasis vertebrales puede dar como resultado debilidad temporaria y parestesias de las extremidades inferiores; parálisis con o sin complicaciones fatales.

Posología y modo de administración

Se recomienda que la inyección depot intramuscular 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 3 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 1 a 2 meses después de la iniciación del tratamiento o luego de cambios en la dosis.

Si el paciente tolera y responde a la terapia con leuprolida, el tratamiento debería continuar hasta que se desee la reaparición de la pubertad. La interrupción de la terapia 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 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 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 las 2 semanas.

-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.

Formas de dosificación parenteral

Dosis usual para adultos

Anemia debida a leiomioma uterino

Intramuscular: 3,75 mg una vez al mes por un máximo de 3 meses.

Carcinoma de próstata

Intramuscular: 7,5 mg una vez al mes.

Endometriosis

Intramuscular: 3,75 mg una vez al mes ó 11,25 mg cada 3 meses por una máxima duración de 6 meses.

Cáncer de mama metastático

Subcutáneo o intramuscular, 3,75 mg cada 28 días.

Dosis usual pediátrica

Pubertad precoz central:

Inicial: Intramuscular, 0,3 mg por Kg de peso corporal cada 4 semanas, usando una dosis total mínima de 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan ≤ 25 Kg: intramuscular, 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan entre 25 a 37,5 Kg: intramuscular, 11,25 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan $> 37,5$ Kg: intramuscular, 15 mg cada 4 semanas.

Mantenimiento: la dosis debe ser incrementada como sea necesario por incrementos de 3,75 mg cada 4 semanas, hasta una dosis total máxima de 15 mg cada 4 semanas.

Forma de administración:

ACETATO DE LEUPROLIDA inyectable se reconstituye con 1 ml de solvente. Sacudir la suspensión a fondo para dispersar las partículas uniformemente. Utilizar las agujas proporcionadas en el paquete.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No hay estudios de interacciones farmacológicas basados en farmacocinética realizados con Acetato de Leuprolida. Sin embargo, debido a que el acetato de leuprolida es un péptido que es principalmente degradado por la peptidasa y no por enzimas del citocromo P-450 como se señala en los estudios específicos, y que el fármaco es unido a las proteínas plasmáticas en alrededor del 46%, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas.

Uso en Embarazo y lactancia

Fertilidad: En adultos masculinos: La supresión de la secreción de testosterona da como resultado deterioro de la fertilidad. No obstante estudios en adultos a los que se les administró leuprolida y análogos similares, han mostrado reversión de la supresión de la fertilidad cuando se interrumpió la administración del medicamento por un período de hasta 24 semanas.

En adultos femeninos: la leuprolida generalmente induce a la anovulación y a la amenorrea. Este efecto es reversible y el tiempo promedio para retornar a la menstruación es de alrededor de 60 a 90 días luego de interrumpir el tratamiento. Durante la terapia con leuprolida, debería usarse un método anticonceptivo no hormonal.

Niños: los post-tratamientos a largo plazo seguidos de estudios de fertilidad en niños tratados por PPC, no han sido realizados.

Estudios en animales en ratas y monos adultos y prepuberales, a los que se les administraba leuprolida u otros análogos GnRH, mostraron recuperación de la función reproductiva. Las ratas macho y hembra prematuras, a las que se les administró leuprolida en un estudio, fueron normales cuando se las comparó con controles, aún a través de investigación histológica mostraron que la degeneración tubular en los testículos, se produjo después de un período de recuperación. La descendencia de ambos sexos, pareció ser normal.

Embarazo: no se recomienda el uso de leuprolida durante el embarazo, puede producirse aborto espontáneo.

Estudios en conejos a dosis de 0,00024; 0,0024; y 0,024 mg/kg (1/600 a 1/6 la dosis humana, 1/1200 a 1/12 la dosis pediátrica humana) en el día 6 de embarazo, encontraron un aumento relacionado con la dosis de las principales anomalías fetales; estos efectos no se produjeron con dosis similares en ratas. Las dos dosis más altas en conejos y la dosis

más alta en ratas fueron asociadas con un aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal.

FDA Categoría de Embarazo X.

Lactancia: No se sabe si la 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 la leuprolida.

Pediátricos: Los estudios realizados hasta la fecha, no han demostrado problemas pediátricos específicos que podrían limitar el uso de leuprolida en niños.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada debido a las alteraciones visuales y mareos.

Sobredosis

En ratas, la administración subcutánea de 250 a 500 veces la dosis recomendada en humanos, expresado en función del peso corporal, resultó en disnea, disminución de la actividad e irritación local en el sitio de la inyección. No hay evidencia de que existe un homólogo clínico de este fenómeno. En los primeros ensayos clínicos que utilizaron acetato de leuprolida en forma subcutánea diariamente en pacientes con cáncer de próstata, dosis tan altas como 20 mg/día por hasta dos años no causó efectos adversos diferentes de los observados con la dosis de 1 mg/día. En caso de sobredosis se deben aplicar las medidas generales.

Propiedades farmacodinámicas

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

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 gonadotropinas, 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 gonadotropinas desde la pituitaria anterior es seguida por una supresión prolongada. La liberación de gonadotropina 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.