FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
DEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
12 ENE 2016
Nº Ref.: MT623795/14
Nº Registro: F-18173/11
Firma Profesional:

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE DE DEPOSITO 22.5 MG CON SOLVENTE

NOMBRE DEL PRODUCTO

LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE DE DEPOSITO 22.5 MG CON SOLVENTE

Nombre del Principio Activo
Acetato de Leuprorelina

Producto	Formulación	Dosis	Vía de administración	Indicación/Usos
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE DE DEPOSITO 22.5 MG CON SOLVENTE	POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE DE DEPOSITO	22.5 mg	SC, IM	Cáncer de Próstata

DESCRIPCION

El acetato de leuprorelina es un nonapéptido sintético análogo de la hormona liberadora de gonadotrofínas (GnRH o LHRH) que se encuentra en forma natural. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural.
El nombre químico es: acetato de 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-prolinamida (sal). Durante la fabricación del Lupron Depot Polvo para Suspensión Inyectable, el ácido acético se pierde, dejando el péptido.

Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente es una fórmula de acetato de leuprorelina suministrada en un frasco-ampolla que contiene microesferas liofilizadas estériles. Cuando se mezcla con el diluyente, se convierte en una suspensión que es administrada como una inyección intramuscular o subcutánea **cada tres meses.**

Ingredientes Activos/Inactivos

Lupron Depot, Polvo para solución inyectable de depósito 22,5 mg con solvente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

Cada frasco ampolla contiene:
Leuprorelina Acetato 22,5 mg, Ácido Poliláctico y Manitol

Cada ampolla con solvente contiene:
Manitol, Carboximetilcelulosa sódica, Polisorbato 80 y Agua purificada para inyectables.

INDICACIONES

Hombres

Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente está indicado en el tratamiento paliativo del cáncer prostático avanzado.

Se ofrece como tratamiento alternativo en cáncer prostático cuando la orquiectomía o la administración de estrógeno no son indicadas o aceptadas por el paciente.

En estudios clínicos, la eficacia y la seguridad del Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente son similares a las de la inyección subcutánea diaria original y la formulación de depósito mensual.

Adicionalmente, Acetato de Leuprorelina está indicado como tratamiento adyuvante o neoadyuvante en tratamiento con radiación **y Flutamida**, en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado.

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

General

Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente debe ser administrado bajo supervisión médica.

Como con otras drogas administradas por inyección, los lugares de la inyección deberán variar periódicamente.

Aunque la potencia de la suspensión reconstituida ha mostrado ser estable durante 24 horas, puesto que el producto no contiene un preservante, la suspensión se desechará si no se usa en forma inmediata.

Guía de Administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

La dosis recomendada de Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente es de 22.5 mg, administrada como una inyección única subcutánea o intramuscular cada tres meses.

Debido a diferentes características de liberación, una dosis fraccionada de esta formulación de depósito de tres meses es no equivalente a la misma dosis de la formulación mensual y no debe ser administrada.

Preparación para la administración y Guías de Uso

Frasco-ampolla de Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente

Incorporado a una formulación de depósito, las microesferas deberán ser reconstituidas y administradas cada tres meses como una inyección subcutánea o intramuscular única de acuerdo con las siguientes instrucciones:

1. Utilizando una jeringa con una aguja calibre 22, extraer 1.5 mL del diluyente desde la ampolla e inyectarlo dentro del frasco-ampolla. (se proporciona diluyente extra, cualquier remanente debe ser descartado)
2. Agitar bien para dispersar las partículas completamente para obtener una suspensión uniforme. La suspensión aparecerá lechosa.
3. Extraer el contenido completo del frasco-ampolla dentro de la jeringa e inyectarlo al momento de la reconstitución. La suspensión se coloca muy rápidamente después de la reconstitución; por lo tanto, es preferible que la suspensión de depósito 3 meses de acetato de Leuprorelina se mezcle y utilice inmediatamente. Reagite la suspensión si ocurre precipitación.

Reconstituir las microesferas inmediatamente previo a la administración y administrar como una inyección única intramuscular o subcutánea una vez **cada 3 meses**.

CONTRAINDICACIONES

Todas las Poblaciones

Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares, ó a cualquiera de los excipientes.

Se han informado casos aislados de anafilaxis con la formulación mensual del Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

Todas las Poblaciones

Durante la fase temprana de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales se elevan sobre la línea basal debido al efecto natural estimulante de la droga. Por lo tanto, puede observarse un aumento de los síntomas y signos clínicos (ver **FARMACOLOGÍA CLINICA**).

Puede ocurrir empeoramiento de los signos y síntomas pre-existentes durante las primeras semanas de tratamiento. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales.

Densidad Mineral Ósea

Pueden ocurrir cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipoestrogénico en mujeres y en hombres con uso a largo plazo por cáncer de próstata. No existen datos en hombres en relación a la reversibilidad después de la suspensión del acetato de leuprorelina.

Convulsiones

Se han observado reportes post-marketing de convulsiones en pacientes en terapia con acetato de leuprorelina. Estos incluyeron pacientes en las poblaciones de mujeres y pediátricas, pacientes con una historia de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías o tumores del sistema nervioso central, y en pacientes con medicaciones concomitantes que se han asociado con convulsiones tales como bupropion y SSRIs. También se han reportado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las condiciones mencionadas anteriormente.

Hombres

Cáncer de Próstata

Inicialmente, el acetato de leuprorelina, como otros agonistas LH-RH, causa aumento en los niveles séricos de testosterona a aproximadamente 50% sobre el nivel basal durante las primeras semanas de tratamiento. Ocasionalmente se puede desarrollar empeoramiento transitorio de los síntomas o la ocurrencia de signos y síntomas adicionales de cáncer de próstata durante las primeras semanas de acetato de leuprorelina para suspensión depot. Un pequeño número de pacientes puede experimentar un aumento temporal del dolor óseo, el que puede ser manejado sintomáticamente. Como con otros agonistas LH-RH, se han observado casos aislados de obstrucción uretral y compresión de la médula espinal, que pueden contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales. Para pacientes en riesgo, se puede considerar el inicio de la terapia con inyecciones diarias de acetato de Leuprorelina durante las dos primeras semanas para facilitar el retiro del tratamiento. Pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario se deben observar cuidadosamente durante las primeras semanas de la terapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

Se ha reportado hiperglicemia y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas GnRH. La hiperglicemia puede representar el desarrollo de diabetes mellitus o empeoramiento del control glicémico en pacientes con diabetes. Se debe monitorear la glucosa en sangre y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) periódicamente en pacientes que reciben agonistas GnRH, y manejar con las prácticas actuales para el tratamiento de la hiperglicemia o diabetes.

Se han reportado aumento del riesgo de desarrollar infarto al miocardio, muerte cardíaca súbita y accidente vascular encefálico en asociación con el uso de agonistas GnRH en hombres. El riesgo parece bajo basado en los odds ratios reportados, y se debe evaluar cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular cuando se determina un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben agonistas GnRH se deben monitorear por síntomas y signos sugerentes de desarrollo de enfermedad cardiovascular y ser manejados de acuerdo a la práctica clínica actual.

Efecto sobre el Intervalo QT/QTc

En pacientes con historial de factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben concomitantemente productos medicinales que pueden prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación riesgo-beneficio, incluyendo el potencial para Torsade de pointes, antes de iniciar la terapia con Acetato de Leuprorelina.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT, debe evaluarse cuidadosamente el uso concomitante de Acetato de Leuprorelina con productos medicinales que se sabe que prolongan el intervalo QT, o con productos medicinales capaces de inducir Torsade de pointes, tales como productos medicinales antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibitulida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Pruebas de Laboratorio

La respuesta al acetato de leuprorelina debe ser monitoreada a través de la medición de los niveles séricos de testosterona, al igual que el antígeno específico prostático. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron sobre los valores basales durante la primera semana descendiendo de allí en adelante a los niveles basales o por debajo, hacia fines de la segunda semana de tratamiento. Los niveles de castración fueron alcanzados dentro de las dos a cuatro semanas y una vez logrados se mantuvieron mientras los pacientes recibieron sus inyecciones a tiempo.

INTERACCIONES DE MEDICAMENTOS

Todas las formulaciones

No se han llevado a cabo estudios con base farmacocinética de interacción medicamentosa con Acetato de Leuprorelina para Suspensión de Depósito. Sin embargo, debido a que el acetato de leuprorelina es un péptido que se degrada primariamente por la peptidasa y no por las enzimas del citocromo P-450, como se ha observado en estudios específicos, y a que el medicamento sólo está

ligado en alrededor del 46% a las proteínas plasmáticas, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas.

Cáncer de próstata
Ver la sección "Advertencias y Precauciones", Hombres, Efectos sobre el intervalo QT/QTc.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se asocian comúnmente con las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina en la esteroidogénesis:

Hombres:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos): agudización del tumor de próstata, agravación del cáncer de próstata.
Trastornos del metabolismo y nutrición: aumento de peso, pérdida de peso.
Trastornos psiquiátricos: Pérdida o disminución de la libido, aumento de la libido.
Trastornos del sistema nervioso: cefalea, debilidad muscular.
Trastornos vasculares: vasodilatación, bochornos, hipotensión, hipotensión ortostática.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: piel seca, hiperhidrosis, rash, urticaria, crecimiento anormal del pelo, trastorno del pelo, sudoración nocturna, hipotricosis, trastorno de la pigmentación, sudoración fría, hirsutismo.
Trastornos del sistema reproductivo y mamas: ginecomastia, sensibilidad mamaria, disfunción eréctil, dolor testicular, agrandamiento de las mamas, dolor de mamas, dolor de próstata, inflamación del pene, trastorno del pene, atrofia testicular.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: sequedad de las mucosas.
Investigaciones: aumento del PSA, densidad ósea disminuida.

Exposición amplia (6 a 12 meses): Diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, aumento del colesterol total, aumento del LDL, aumento de los triglicéridos, osteoporosis.

Clínica y Post-comercialización:

Las siguientes secciones presentan reacciones adversas observadas en estudios clínicos o experiencia post-comercialización. Ellas están organizadas por poblaciones de pacientes: Hombres.

Hombres:

Cáncer de Próstata
En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron sobre los valores basales durante la primera semana, declinando de allí en adelante a niveles basales o por debajo a fines de la segunda semana de tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

Las exacerbaciones potenciales de signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento son una preocupación en pacientes con metástasis vertebral y/o obstrucción urinaria o hematuria que, si se agrava, puede conducir a problemas neurológicos tales como debilidad temporal y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.**)

La Tabla 1 presenta todas las reacciones adversas a droga (ADR) y frecuencias (muy común (≥1/10); común (≥1/100 a <1/10); no común (≥1/1.000 a <1/100); no conocida (no es posible estimar la frecuencia basado en los datos disponibles) de los estudios clínicos de cáncer de próstata y experiencia post-marketing. Un espacio en blanco indica que el ADR no se observó en esa fuente en particular.

Como el acetato de leuprorelina tiene múltiples indicaciones, y por lo tanto poblaciones de pacientes, algunas de estas reacciones adversas post-comercialización pueden no ser aplicables a cada paciente. Para una mayoría de estas reacciones adversas, una relación causa y efecto no se ha establecido.

TABLA 1: Cáncer de Próstata			
		22.5 mg (M91-583, M91-653, n = 94)	**Post Comercialización**
Sistema, Organo, Clase	**Término Preferido**	**Frecuencia**	**Frecuencia**
Infecciones e Infestaciones	Infección		No conocido
	Rinitis	Común	
	Bronquitis		
	Infección del Tracto Urinario		No conocido
	Quiste Infectado		
	Infección Viral		
	Candidiasis		
	Sepsis		
	Influenza		
	Faringitis	Común	No conocido
	Neumonia	Común	No conocido
	Laringitis		
	Otitis Media		
	Celulitis en el sitio de inyección		
	Sinusitis		
	Infección micótica de la piel		
Neoplasias	Neoplasia		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Pseudolinfoma Cáncer de Piel Metástasis óseas		No Conocido
Trastornos del Sistema Hemático y Linfático	Leucopenia Anemia Linfoadenopatía Eosinofilia	Común Común	No Conocido
Trastornos del Sistema Inmune	Hipersensibilidad Reacción Anafiláctica		No Conocido
Trastornos Endocrinos	Bocio Apoplejía de la Pituitaria		No Conocido No Conocido
Trastornos del Metabolismo y Nutrición	Anorexia Diabetes Mellitus Aumento del Apetito Hiperglicemia Hipoglicemia Deshidratación Hiperlipidemia Hipercolesterolemia Hiperfosfatemia Hipoproteinemia Obesidad Central Gota Hiperkalemia Aumento de Peso Anormal Pérdida de Peso Anormal	Común Común Común Común Común Común	No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido
Trastornos Psiquiátricos	Cambios del Ánimo[a] Nerviosismo Libido disminuida Libido aumentada Pérdida de la libido Insomnio Trastorno del Sueño Depresión[a] Ánimo Depresivo Ansiedad Delusión Estado Confusional	 Común Común Común Común Común	No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido No Conocido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Ideación Suicida		No Conocido
	Intento de Suicidio		No Conocido
Trastornos del Sistema Nervioso	Mareos	Común	No Conocido
	Cefalea	Común	No Conocido
	Parestesias	Común	No Conocido
	Letargo		No Conocido
	Somnolencia	Común	
	Alteración de la memoria		No Conocido
	Amnesia		
	Disgeusia		No Conocido
	Hipoestesia	Común	No Conocido
	Sincope		No Conocido
	Migraña	Común	
	Hipertonía	Común	
	Ataxia	Común	
	Tremor		
	Convulsión parcial simple		
	Hipokinesia	Común	
	Neuropatía Periférica		No Conocido
	Accidente Cerebrovascular		No Conocido
	Pérdida de Conciencia		No Conocido
	Ataque Isquémico Transitorio		No Conocido
	Parálisis		No Conocido
	Neuromiopatía		No Conocido
	Convulsión		No Conocido
Trastornos del Ojo	Visión borrosa		No Conocido
	Trastorno del ojo		No Conocido
	Alteración visual	Común	No Conocido
	Ambliopía	Común	No Conocido
	Ojo seco	Común	No Conocido
Trastornos del Oído y Laberinto	Dolor de oído		
	Vértigo	Común	
	Tinnitus	Común	No Conocido
	Alteración de la Audición		No Conocido
Trastornos Cardíacos	Insuficiencia Cardíaca Congestiva		No Conocido
	Arritmia	Común	No Conocido
	Infarto al Miocardio		No Conocido
	Angina Pectoris		No Conocido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Extrasístoles ventriculares		
	Taquicardia		No Conocido
	Insuficiencia Cardíaca	Común	
	Bradicardia	Común	No Conocido
	Muerte súbita cardíaca		No Conocido
	Bloqueo Auriculoventricular		
	Incompetencia de Válvula Mitral		
	Incompetencia de Válvula Tricúspide		
Trastornos Vasculares	Bochornos		
	Vasodilatación	Muy Común	
	Angiopatía		
	Linfoedema	Común	No Conocido
	Hipertensión	Común	No Conocido
	Tromboflebitis		
	Flebitis		No Conocido
	Trombosis		No Conocido
	Aneurisma		
	Colapso Circulatorio		
	Bochorno		
	Hematoma		
	Hipotensión	Común	No Conocido
	Hipotensión Ortostática	Común	
	Vena Varicosa	Común	No Conocido
	Pobre Circulación Periférica		
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino	Roce Pleural		No Conocido
	Fibrosis Pulmonar		No Conocido
	Epistaxis	Común	No Conocido
	Disnea	Común	No Conocido
	Hemoptisis		No Conocido
	Enfisema		
	Disfonía		
	Tos	Común	No Conocido
	Asma		
	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica		
	Efusión Pleural	Común	No Conocido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Hipo		
	Trastorno Pulmonar Infiltración Pulmonar		No Conocido
	Trastorno Respiratorio		No Conocido
	Congestión Sinusal		No Conocido
	Edema Pulmonar Agudo Embolismo Pulmonar		No Conocido
	Disnea de Esfuerzo Enfermedad Pulmonar Intersticial		No Conocido
Trastornos Gastrointestinales	Constipación	Común	No Conocido
	Náuseas	Común	No Conocido
	Arcadas Vómitos	Común	No Conocido
	Náuseas y Vómitos	Común	
	Gastritis Hemorragia Gastrointestinal		No Conocido
	Hemorragia Rectal Distensión Abdominal	Común	No Conocido
	Diarrea	Común	No Conocido
	Disfagia		No Conocido
	Dispepsia	Común	
	Sangrado Gingival Boca Seca	Común	No Conocido
	Dolor Abdominal	Común	
	Ulcera Duodenal	Común	No Conocido
	Trastorno Anorectal	Común	
	Trastorno Gastrointestinal		No Conocido
	Eructos Ulcera Péptica		No Conocido
	Pólipo Rectal		No Conocido
	Pseudo-obstrucción Colónica Flatulencia Hematoquexia		
Trastornos Hepato-biliares	Función Hepática Anormal		No Conocido
	Hepatitis Colestásica Lesión Hepatocelular Daño Hepático Severo		No Conocido
	Hepatomegalia Ictericia		No Conocido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Aumento de las Enzimas Hepáticas		
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	Eritema		
	Alopecía		No Conocido
	Equimosis		No Conocido
	Rash	Común	No Conocido
	Rash Maculo-papular	Común	
	Piel Seca	Común	No Conocido
	Reacción de Fotosensibilidad		No Conocido
	Urticaria		No Conocido
	Hiperhidrosis	Común	
	Dermatitis		No Conocido
	Crecimiento Anormal del Pelo		No Conocido
	Trastorno del Pelo		
	Prurito	Común	No Conocido
	Decoloración de la Piel	Común	
	Sudoración Nocturna		
	Hipotricosis		
	Trastorno de Pigmentación		No Conocido
	Lesión de Piel		No Conocido
	Queratosis Actínica		
	Sudoración Fría		
	Rash Prurítico		
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor Óseo	Común	
	Mialgia		No Conocido
	Inflamación Ósea		No Conocido
	Artropatía	Común	No Conocido
	Artralgia	Muy Común	No Conocido
	Dolor Lumbar	Común	
	Artritis	Común	
	Debilidad Muscular	Común	
	Movimientos Musculares	Común	
	Dolor en la Extremidad		
	Espasmos Musculares		
	Trastorno Óseo		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Espondilitis		No Conocido
	Anquilosante		
	Tenosinovitis		No Conocido
	Bursitis		
	Rigidez Articular		
	Fatiga Muscular		
	Dolor del Cuello		
	Osteoartritis		
Trastornos Renales y Urinarios	Incontinencia Urinaria		No Conocido
	Disuria	Común	
	Poliaquiuria	Común	No Conocido
	Urgencia Miccional	Común	No Conocido
	Hematuria	Común	No Conocido
	Nicturia	Común	
	Retención Urinaria	Común	
	Trastorno de la Micción		
	Hiperuricosuria		
	Anormalidad de la Orina		
	Espasmo de la Vejiga		No Conocido
	Trastorno del Tracto Urinario		No Conocido
	Obstrucción del Tracto Urinario		No Conocido
	Hidronefrosis		
	Vejiga Hipertónica		
	Insuficiencia Renal		
	Vacilación Urinaria		
	Flujo Urinario Disminuido		
	Poliuria		
Trastornos del Sistema Reproductivo y Mamas	Ginecomastia	Común	No Conocido
	Sensibilidad Mamaria		No Conocido
	Disfunción Eréctil	Común	
	Atrofia Testicular	Muy Común	No Conocido
	Dolor Testicular		No Conocido
	Agrandamiento Mamario		
	Dolor Mamario	Común	No Conocido
	Dolor Pélvico	Común	
	Trastorno Testicular	Común	No Conocido
	Inflamación del Pene		No Conocido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Trastornos del Pene Dolor Prostático Ampolla en el Pene	Común	No Conocido No Conocido
Trastornos Generales y Condiciones del Sitio de Administración	Dolor	Muy Común	No Conocido
	Dolor del Pecho	Común	
	Edema		No Conocido
	Edema Periférico	Común	
	Edema Gravitacional		
	Edema en el Sitio de Inyección		
	Sequedad de las Mucosas		
	Astenia	Común	No Conocido
	Fatiga		
	Pirexia	Común	No Conocido
	Reacción en el Sitio de Inyección	Común	No Conocido
	Inflamación en el Sitio de Inyección		No Conocido
	Masa en el Sitio de Inyección	Común	
	Dolor en el Sitio de Inyección	Muy Común	No Conocido
	Induración en el Sitio de Inyección		No Conocido
	Eritema en el Sitio de Inyección		
	Absceso en el Sitio de Inyección		
	Absceso Estéril en el Sitio de Inyección		No Conocido
	Inflamación en el Sitio de Inyección		
	Hematoma en el Sitio de Inyección		No Conocido
	Irritación en el Sitio de Inyección		
	Calofríos	Común	No Conocido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Nódulo		No Conocido
	Sed	Común	No Conocido
	Malestar		
	Enfermedad tipo Influenza		
	Alteración al caminar		
	Hipotermia	Común	
	Quiste		
	Inflamación		No Conocido
	Fibrosis Pélvica		No Conocido
	Sensación de Calor		
	Disconfort en el Sitio de Inyección		
	Nódulo en el Sitio de Inyección		
	Calor en el Sitio de Inyección		
Investigaciones	Hematocrito disminuido		
	Hemoglobina disminuida		
	Aumento de la úrea en sangre		No Conocido
	Aumento del ácido úrico en sangre		No Conocido
	Aumento de creatinina en sangre		No Conocido
	Aumento de la velocidad de sedimentación de glóbulos rojos		
	Aumento del calcio en sangre		No Conocido
	Aumento de fosfatasas alcalinas en sangre		
	Aumento de deshidrogenasa láctica en sangre		
	Aumento de Antígeno Prostático Específico	Común	
	Aumento de alanina aminotransferasa/ALT		
	Aumento de aspartato aminotransferasa/AST		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Aumento de gamaglutamiltransferasa		
	Electrocardiograma anormal		No Conocido
	Signos de isquemia miocárdica en ECG		No Conocido
	Aumento de testosterona en sangre	Común	
	Test de función hepática anormal	Común	No Conocido
	Recuento de plaquetas disminuido	Común	No Conocido
	Potasio en sangre disminuido		No Conocido
	Presencia de proteínas en orina	Común	
	Recuento de leucocitos aumentado		No Conocido
	Recuento de leucocitos disminuido	Común	No Conocido
	Tromboplastina en sangre disminuida		
	Tiempo de Protrombina prolongado		No Conocido
	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada prolongado		No Conocido
	Transaminasas aumentadas		
	Soplo al corazón		No Conocido
	Lipoproteínas de baja densidad aumentadas		No Conocido
	Triglicéridos en sangre aumentados		No Conocido
	Bilirrubina en sangre aumentada		No Conocido
	Glucosa en sangre aumentada		
	Frecuencia cardíaca irregular		
	Recuento de Glóbulos Rojos disminuido		
	Aumento de Eosinófilos		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

	Aumento del Fósforo Aumento del Colesterol Total Colesterol LDL disminuido GFR estimado disminuido Recuento de Reticulocitos aumentado		
Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos	Fractura Fractura Espinal Lesión de cabeza Caída Oclusión de dispositivo Fractura de costilla		No Conocido
Procedimientos Quirúrgicos y Médicos	Escisión de tumor Resección transuretral de vejiga Litotripsia		

[a]La depresión y el cambio de ánimo son reacciones adversas comúnmente observadas con el uso a largo plazo de agonistas GnRH.

SOBREDOSIFICACIÓN

Todas las Formulaciones

No hay experiencia clínica sobre los efectos de una sobredosis aguda de acetato de Leuprorelina para suspensión de depósito. En estudios en animales, dosis de aproximadamente 133* veces la dosis recomendada en humanos dieron por resultados disnea, disminución de la actividad e irritación local en el sitio de inyección. En caso de sobredosis, los pacientes se deben monitorear cuidadosamente y su manejo debe ser sintomático y de soporte.

*NOTA: Como un enfoque conservador, el margen de seguridad se ha calculado basado en la cantidad total de leuprorelina acetato en la formulación de mayor dosis disponible y con el supuesto de que la droga se entregó en un solo día.

FARMACOLOGIA CLINICA

Farmacodinamia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

Todas las Formulaciones

El acetato de leuprorelina, un agonista GnRH, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotrofinas cuando es dado sobre una base continua y en dosis terapéuticas. Estudios en animales y en seres humanos indican que después de una estimulación inicial, la administración crónica de acetato de leuprorelina da por resultado la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible con la discontinuación de la terapia.

La administración de acetato de leuprorelina ha resultado en la inhibición del crecimiento de ciertos tumores hormono-dependientes (tumores prostáticos en ratas macho Nobel y Dunning y tumores mamarios DMBA-inducidos en ratas hembras), así como la atrofia de los órganos reproductores.

En los seres humanos, la administración de acetato de leuprorelina da por resultado un aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH), conduciendo a un aumento transitorio en los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los varones y estrona y estradiol en las mujeres pre-menopáusicas).

Sin embargo, la administración continua de acetato de leuprorelina da por resultado niveles disminuidos de LH y FSH y esteroides sexuales. En los varones, la testosterona es reducida a los niveles de castración o prepuberales. En las mujeres pre-menopáusicas, los estrógenos son reducidos a los niveles post-menopáusicos. Estos cambios hormonales ocurren dentro de un mes del inicio de la terapia medicamentosa a las dosis recomendadas.

Farmacocinética

El acetato de Leuprorelina no es activo cuando se administra en forma oral. La biodisponibilidad de este agente a continuación de la administración subcutánea es comparable con aquella después de administración intramuscular.

Absorción
Una concentración máxima promedio plasmática de leuprorelina de 48.9 ng/mL ml fue observada cuatro horas después de una inyección única de la formulación de tres meses del depósito de acetato de Leuprorelina Suspensión - 3 Meses. Entonces declinó a 0.67 ng/mL en 12 semanas. El acetato de Leuprorelina parece ser liberado a una velocidad constante después del inicio de los niveles de estado estacionario durante la tercera semana después de la administración, y luego, el nivel promedio declina gradualmente hasta cerca del límite más bajo de la detección alrededor de las 12 semanas. Niveles perceptibles de leuprorelina estaban presentes en todos los puntos de medición en todos los pacientes. La explosión inicial, seguido por una declinación a un nivel de estado estacionario, fue similar al patrón de liberación observado con la formulación mensual.

Todas las Formulaciones

Distribución

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

El volumen de distribución medio de leuprorelina en el estado estable luego de una administración intravenosa por bolo a voluntarios masculinos sanos fue de 27 L. La unión *in vitro* a las proteínas de plasma humano fue de 43% a 49%.

Metabolismo
En voluntarios masculinos sanos, un bolo de 1 mg de acetato de leuprorelina administrado por vía intravenosa, revela que el clearance sistémico medio fue de 7.6 L/h, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente tres horas basado en un modelo de dos compartimentos.

Los estudios en animales han demostrado que la leuprorelina marcada con ^{14}C se metaboliza en péptidos inactivos más pequeños, un pentapéptido (Metabolito I), tripéptidos (Metabolitos II y III) y un dipéptido (Metabolito IV). Estos fragmentos pueden sufrir metabolismo adicional.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal (M-I), medidas en cinco pacientes de cáncer de próstata que recibieron acetato de leuprorelina en suspensión de depósito, alcanzaron una concentración máxima a las dos a seis horas después de la administración y fueron aproximadamente 6% de la concentración máxima de la droga madre. Una semana después de la administración, las concentraciones medias plasmáticas de M-I fueron aproximadamente un 20% de las concentraciones de leuprorelina promedio.

Excreción
Luego de la administración de Acetato de Leuprorelina en Suspensión de Depósito 3.75 mg a tres pacientes, se recuperó menos de un 5% de la dosis como droga original y Metabolito M-I en la orina al cabo de 27 días.

Poblaciones Especiales
No se ha determinado la farmacocinética de la droga en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

DATOS DE SEGURIDAD PRE-CLINICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogenicidad a dos años en ratas y ratones. En ratas, un aumento relacionado con la dosis de hiperplasia pituitaria benigna y adenomas pituitarios benignos se observó en 24 meses cuando la droga se administró subcutáneamente en dosis diarias altas (0.6 a 4 mg/kg). Existió un aumento significativo pero no relacionado con la dosis de adenomas de células de los islotes pancreáticos en hembras y de adenomas de células intersticiales testiculares en machos (la incidencia más alta en el grupo de baja dosis). En ratones, no se observaron tumores o anormalidades pituitarias inducidas por acetato de leuprorelina en una dosis tan alta como 60 mg/kg por dos años. Los pacientes se han tratado con acetato de leuprorelina por hasta tres años con dosis tan altas como 10 mg/día y por dos años con dosis tan altas como 20 mg/día sin anormalidades pituitarias demostrables.

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuprorelina usando sistemas bacterianos y mamíferos. Estos estudios no proporcionaron evidencia de un potencial mutagénico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
LUPRON DEPOT POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEPÓSITO 22,5 mg, CON SOLVENTE

No fue posible llevar a cabo un estudio de fertilidad en ratas con la formulación de inyección diaria de leuprorelina. Basados en los efectos farmacológicos de leuprorelina en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal, y basados en los hallazgos en animales que recibieron formulaciones depot de leuprorelina. Leuprorelina puede tener efectos adversos en la fertilidad masculina y femenina.

. La administración de la formulación depot de acetato de leuprorelina a ratas machos y hembras en dosis de 0.024, 0.24 y 2.4 mg/kg mensualmente por 3 meses (tan bajo como 1/300* de la dosis mensualmente estimada en humanos) causó atrofia de los órganos reproductivos, y supresión de la función reproductiva.

*NOTA: el margen de seguridad se ha calculado basado en la liberación promedio diaria estimada de leuprorelina acetato desde la formulación depot tanto para humanos como para animales. Un margen de seguridad general se ha usado, que se espera represente todas las informaciones prescriptivas de las formulaciones adecuadamente.

Estudios clínicos y farmacológicos en hembras con acetato de leuprorelina y análogos similares han mostrado total reversibilidad de la supresión de fertilidad cuando la droga se discontinúa después de la administración continua por hasta 24 semanas. No hay datos en humanos relacionados a la fertilidad masculina después del tratamiento con leuprorelina acetato.

PRESENTACIÓN

Lupron Depot Polvo para Solución Inyectable de Depósito 22.5 mg con solvente está disponible en un *kit* de administración de dosis única. Cada estuche de cartulina contiene un frasco ampolla de vidrio rotulado con polvo y una ampolla de vidrio rotulada que contiene el solvente.

.

ALMACENAMIENTO

~~Almacenar a no más de 25°C.~~ Proteger de la luz. No congelar. **Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL