

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PROCRIN 1 mg/0,2 ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución inyectable contiene 5 mg de acetato de leuprorelina

Cada unidad de dosis de 0,2 ml contiene 1 mg de acetato de leuprorelina

Excipientes de efecto(s) conocido:

Cada unidad de dosis de 0,2 ml contiene 1,80 mg de alcohol bencílico

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución estéril, prácticamente incolora y transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Procrin está indicado en:

- Tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado.
- Tratamiento del carcinoma de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia. Ver sección 5.1.
- Infertilidad femenina. Tratamiento complementario asociado a la administración de gonadotropinas exógenas, para la inducción de la ovulación en técnicas de reproducción asistida.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Carcinoma de próstata:

La dosis recomendada de Procrin es de 1 mg (0,2 ml) administrada diariamente en inyección subcutánea. El lugar de inyección debe cambiarse de forma periódica.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que no se han castrado quirúrgicamente, que reciben un agonista de la GnRH, como leuprorelina, y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica o un inhibidor de la función del receptor androgénico, se puede continuar el tratamiento con el agonista de la GnRH.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones actuales.

Infertilidad femenina

Protocolo largo: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuprorelina (0,2 ml de Procrin), administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará durante la fase lútea (aproximadamente el día 20 del ciclo anterior al que se pretenda la inducción de la ovulación) y continuará hasta la administración

de la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). La duración del tratamiento oscila entre 24 y 28 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas.

Protocolo corto: la dosis diaria máxima recomendada es de 1 mg de leuprorelina (0,2 ml de Procrin), administrados por vía subcutánea. El tratamiento se iniciará al comienzo de la fase folicular (aproximadamente el día 1º del ciclo) y continuará hasta la administración de hCG. La duración del tratamiento oscila entre 12 y 14 días, dependiendo de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotropinas exógenas.

En ambos protocolos, cuando se inicia la estimulación con gonadotropinas exógenas, la dosis de leuprorelina se puede reducir a una dosis diaria de 0,5 mg (0,1 ml de Procrin).

Los momentos del día para la inyección deben mantenerse constantes durante todo el tratamiento.

Como para todos los productos administrados por vía subcutánea durante largos periodos de tiempo, el lugar de la inyección se debe cambiar periódicamente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Procrin en niños de 0 a 18 años (ver sección 4.3)

Ajuste de la dosis en poblaciones de pacientes específicas

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con alteración de la función hepática o renal.

Forma de administración

Inyectar por vía subcutánea según la técnica habitual. Para proteger la piel inyectar la dosis en un punto distinto cada día.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito algunos casos de anafilaxia.
- Pacientes con hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Mujeres embarazadas, o que puedan quedarse embarazadas mientras estén recibiendo el fármaco.
- Lactancia (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Convulsiones

Se han observado informes de convulsiones en la postcomercialización de los medicamentos agonistas de GnRH, incluyendo acetato de leuprorelina. Éstos se observaron en poblaciones pediátricas y mujeres, en pacientes con historial de crisis epilépticas, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías o tumores del sistema nervioso central y en pacientes con medicaciones concomitantes que han estado asociadas con las convulsiones como bupropion e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs). También se han referido convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de los cuadros clínicos mencionados más arriba.

Carcinoma de próstata:

En casos aislados se han observado signos y síntomas de empeoramiento del carcinoma de próstata durante las primeras semanas de tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LH-RH). El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la aparición de parálisis, con o sin complicaciones. Los pacientes con obstrucción de las vías urinarias y/o lesiones metastásicas vertebrales, deben ser monitorizados cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento. (Ver sección 4.8).

Se han notificado casos de hiperglicemia y aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres tratados con análogos a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La hiperglicemia puede significar en estos casos un desarrollo de diabetes mellitus o un empeoramiento del control glucémico en pacientes diabéticos. Se debe monitorizar la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) periódicamente.

Se ha notificado un aumento del riesgo cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio, muerte repentina de origen cardíaco e ictus) asociado a hombres tratados con análogos de la GnRH. Debe tenerse en cuenta en pacientes otros factores de riesgo cardiovasculares a la hora de determinar el tratamiento.

Se debe monitorizar a los pacientes tratados con análogos de GnRH cuyos síntomas o signos sugieran la aparición de enfermedad cardiovascular.

Efecto en el intervalo QT/QTc

Se ha observado una prolongación del intervalo QT durante la privación androgénica prolongada. Se debe valorar el balance beneficio/riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes, y usar con precaución en pacientes con síndrome congénito de QT largo, desequilibrios electrolíticos o insuficiencia cardíaca congestiva así como en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA o clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos...)

Existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser grave) en pacientes sometidos a tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como el acetato de leuprorelina. Los pacientes deben ser informados al respecto y recibir tratamiento si se presentan síntomas de depresión.

Pruebas de Laboratorio: La respuesta al acetato de leuprorelina debe controlarse midiendo los niveles plasmáticos de testosterona así como del antígeno específico prostático y de la fosfatasa ácida prostática. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona superaron los valores basales la primera semana de tratamiento, descendiendo a los valores basales o alcanzando valores por debajo de los mismos la segunda semana. Los niveles de castración se consiguen a las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento y se mantienen mientras el paciente continúa recibiendo el mismo. Algunas veces al inicio del tratamiento pueden aumentar los valores de fosfatasa ácida. Sin embargo, hacia la cuarta semana pueden descender a los valores basales o próximos a ellos.

Infertilidad femenina:

La inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida debe ser realizada bajo monitorización de un especialista en esta área. En algunas mujeres predispuestas y particularmente en mujeres con síndrome del ovario poliquístico, el tratamiento puede causar una respuesta folicular excesiva. En caso de hiperestimulación ovárica, debe interrumpirse la administración de gonadotropinas mientras continúa durante unos días el tratamiento con acetato de leuprorelina, para prevenir una elevación de hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de acetato de leuprorelina-gonadotropinas administradas a las mismas dosis, puede diferir de una mujer a otra y de un ciclo a otro en la misma mujer.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides alérgicas en niños menores de 3 años de edad.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones medicamentosas con acetato de leuprorelina. Sin embargo, como el acetato de leuprorelina es un péptido degradado principalmente por la peptidasa y no por los enzimas del citocromo P-450, como se observó en los estudios específicos, y sólo se une un 46%, aproximadamente a las proteínas plasmáticas, no se espera que se produzcan interacciones medicamentosas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Procrin Trimestral con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como

antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de privación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acetato de leuprorelina está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo. Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencia lógica de las alteraciones hormonales ocasionadas por el producto. Existe la posibilidad de que se produzca un aborto cuando se administra esta sustancia a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se sabe si el acetato de leuprorelina se excreta por la leche humana, por lo que Procrin no se debe administrar durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales han mostrado que la leuprorelina puede causar efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha observado ningún efecto, aunque se han descrito las reacciones adversas de mareo y vértigo.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con acetato de leuprorelina se deben principalmente a su acción farmacológica específica sobre la esteroidogénesis, es decir, al aumento y descenso de determinados niveles hormonales. Estas se enumeran junto aquellas reacciones adversas basadas en la experiencia de ensayos clínicos, así como en la experiencia postcomercialización en las tablas que se disponen a continuación. Se encuentran clasificadas por poblaciones de pacientes: hombres y mujeres.

Las reacciones adversas se agrupan según la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes (≥ 10);

frecuentes (≥ 100 a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1,000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 10,000$ a $< 1/1,000$);

muy raras ($< 1/10,000$);

no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

HOMBRES:

CÁNCER DE PRÓSTATA:

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores basales durante la primera semana, disminuyendo después hasta los valores basales o por debajo al final de la segunda semana de tratamiento.

Como ocurre con otros fármacos de esta clase, se han referido casos muy raros de apoplejía pituitaria tras la administración inicial en pacientes con adenoma de la pituitaria.

El empeoramiento potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es preocupante en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción urinaria o hematuria, que, si se

agrava, puede llevar a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de las extremidades inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (Ver sección 4.4).

La Tabla 1 presenta todas las reacciones adversas y las frecuencias debidas a la acción farmacológica, obtenidas en los ensayos clínicos de cáncer de próstata y obtenidas en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas de la experiencia postcomercialización presentan una frecuencia no conocida.

TABLA 1				
Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones				Infección Infección del tracto urinario Faringitis Neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Exacerbación del tumor de próstata ¹ Agravamiento de tumor de próstata ¹		Cáncer de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos				Bocio Apoplejía de la pituitaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia Diabetes mellitus** Trastorno de tolerancia a la glucosa** Hiperlipidemia** Hipercolesterolemia** Triglicéridos aumentados**		Aumento de apetito Hipoglucemia Deshidratación Hiperfosfatemia Hipoproteinemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio Disminución de la libido ¹ Aumento de la libido ¹ Cambios de humor** Depresión**	Cambios de humor* Depresión*	Nerviosismo Trastornos del sueño Ansiedad Ideas delirantes Pensamientos de suicidio Intento de suicidio

Trastorno del sistema nervioso		Mareo Parestesia Letargo Somnolencia Alteración de la memoria Disgeusia Hipoestesia Cefalea ¹		Síncope Neuropatía periférica Accidente cerebrovascular Pérdida de consciencia Ataque isquémico transitorio Parálisis Neuromiopatía Convulsiones
Trastornos oculares		Visión borrosa		Trastorno ocular Disminución visual Ambliopía Sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto				Tinnitus Disminución acústica
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva Arritmia Infarto de miocardio		Angina de pecho Taquicardia Bradicardia Muerte cardíaca súbita Intervalo QT prolongado
Trastornos vasculares	Sofocos	Vasodilatación ¹ Sofocos ¹ Hipotensión ¹ Hipotensión ortostática ¹		Linfoedema Hipertensión Flebitis Trombosis Venas varicosas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Roce pleural Fibrosis pulmonar		Epistaxis Disnea Hemoptisis Tos Derrame pleural Infiltración pulmonar Trastorno respiratorio Congestión de los senos paranasales Embolismo pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento Náuseas Vómitos Hemorragia gastrointestinal Distensión abdominal Diarrea		Disfagia Sequedad de boca Úlcera de duodeno Trastorno gastrointestinal Úlcera péptica Pólipo rectal
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal Icteria Lesión hepática grave
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Alopecia Equimosis Hiperhidrosis ¹ Sequedad de piel ¹ Sarpullido ¹ Urticaria ¹ Crecimiento anormal del cabello ¹ Trastorno del cabello ¹ Sudores nocturnos ¹ Hipotricosis ¹ Trastorno de la pigmentación ¹ Sudor frío ¹ Hirsutismo ¹		Reacción de fotosensibilidad Dermatitis Prurito Lesión cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor óseo Mialgia Inflamación ósea Debilidad muscular ¹ Osteoporosis**		Artropatía Artralgia Espondilitis anquilosante Tenosinovitis
Trastorno renales y urinario		Hematuria		Incontinencia urinaria Polaquiuria Micción urgente Espasmos de vejiga Trastornos del tracto urinario Obstrucción del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ampollas en el pene Disfunción eréctil ¹ Atrofia testicular ¹ Ginecomastia ¹ Mastodinia ¹ Dolor testicular ¹		Trastorno testicular

		Hipertrofia mamaria ¹ Dolor de mama ¹ Dolor de próstata ¹ Inflamación del pene ¹ Trastorno del pene ¹		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor Edema Astenia Fatiga Pirexia Sequedad de mucosa ¹		Reacción en el lugar de la inyección Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Absceso estéril en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de la inyección Escalofríos Nódulo Sed Inflamación Fibrosis pélvica
Exploraciones complementarias		Disminución del hematocrito Disminución de la hemoglobina Aumento de la urea sanguínea Aumento de creatinina sérica Aumento de peso ¹ Pérdida de peso ¹ Aumento del antígeno específico de la próstata (PSA) ¹ Disminución de la densidad ósea ¹		Aumento de ácido úrico Aumento de calcio sérico Electrocardiograma anormal Signos en ECG de isquemia miocárdica Prueba de la función hepática anormal Descenso de plaquetas Descenso de potasio en sangre Aumento de leucocitos Descenso de leucocitos Tiempo de protrombina

				prolongado Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado Murmullo cardíaco Aumento de lipoproteínas de baja densidad** Aumento de triglicéridos en sangre** Aumento de bilirrubina en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Fractura espinal

*Las reacciones adversas “depresión y “cambios de humor” se observan frecuentemente con el uso prolongado de análogos de GnRH y poco frecuentemente en los tratamientos de corta duración.

¹Los siguientes acontecimientos adversos están asociados frecuentemente con las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis.

**Estas reacciones adversas están asociadas frecuentemente a las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis tras una larga exposición (de 6 a 12 meses).

MUJERES:

REPRODUCCIÓN ASISTIDA:

Las reacciones adversas después de la administración de leuprorelina están relacionadas con el estado hiperestrogénico que es generalmente de corta duración después de un tratamiento de hiperovulación.

Los primeros días después de iniciar el tratamiento con leuprorelina, los ovarios pueden estar hiperestimulados por un efecto inicial rebote de las gonadotropinas endógenas. En un 20-30% de los ciclos aparecen quistes ováricos después de 1-3 semanas de tratamiento. Estos quistes pueden suprimirse con la simple continuación del tratamiento con leuprorelina o en caso de fracaso, con una punción transvaginal asistida con ecografía.

Por otro lado, durante la postcomercialización, se han notificado casos graves de flebotrombosis y tromboembolias, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio. Aunque se notificó una relación de temporalidad en algunos casos, la mayoría fueron confundidos con factores de riesgo o uso concomitante de medicación. No se sabe si existe una asociación causal entre el uso de análogos de GnRH y estos eventos.

Como ocurre con otros fármacos de esta clase, se han referido casos muy raros de apoplejía pituitaria tras la administración inicial en pacientes con adenoma de la pituitaria.

La Tabla 2 presenta todas las reacciones adversas y las frecuencias debidas a la acción farmacológica del acetato de leuprorelina, generadas tras el tratamiento de hiperovulación en reproducción asistida y obtenidas en la experiencia postcomercialización en mujeres. Las reacciones adversas de la experiencia postcomercialización presentan una frecuencia no conocida.

TABLA 2

Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones				Infección Infección del tracto urinario Faringitis Neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Cáncer de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Anemia
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos				Bocio Apoplejía de la pituitaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Diabetes mellitus** Trastorno de tolerancia a la glucosa**		Aumento de apetito Hipoglucemia Deshidratación Hiperlipidemia Hiperfosfatemia Hipoproteinemia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio ² Inestabilidad emocional ^{1,2} Disminución de la libido ¹ Aumento de la libido ¹ Irritabilidad ¹ Cambios de humor** ² Depresión** ²	Cambios de humor* Depresión*	Nerviosismo Trastornos del sueño Ansiedad Ideas delirantes Pensamientos de suicidio Intento de suicidio
Trastorno del sistema nervioso		Cefalea ^{1,2}		Mareo Parestesia Letargo Alteración de la memoria Disgeusia Hipoestesia Síncope

				Neuropatía periférica Accidente cerebrovascular Pérdida de consciencia Ataque isquémico transitorio Parálisis Neuromiopatía Convulsiones
Trastornos oculares				Visión borrosa Trastorno ocular Disminución visual Ambliopía Sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto				Tinnitus Disminución acústica
Trastornos cardiacos				Insuficiencia cardiaca congestiva Arritmia Infarto de miocardio Angina de pecho Taquicardia Bradicardia
Trastornos vasculares		Vasodilatación ¹ Sofocos ¹ Hipotensión ¹ Rubefacción ²		Linfodema Hipertensión Flebitis Trombosis Venas varicosas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Roca pleural Fibrosis pulmonar Epistaxis Disnea Hemoptisis Tos Derrame pleural Infiltración pulmonar Trastorno respiratorio Congestión de los senos paranasales Embolismo pulmonar Enfermedad

				pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales				Estreñimiento Náuseas Vómitos Hemorragia gastrointestinal Distensión abdominal Diarrea Disfagia Sequedad de boca Úlcera de duodeno Trastorno gastrointestinal Úlcera péptica Pólipo rectal
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal Icteria Lesión hepática grave
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné ¹ Seborrea ¹ Sequedad de piel ¹ Olor corporal anormal ¹ Hiperhidrosis ¹ Crecimiento anormal del cabello ¹ Hirsutismo ¹ Trastorno del cabello ¹ Eczema ¹ Trastorno de las uñas ¹ Sudores nocturnos ¹		Alopecia Equimosis Sarpullido Reacción de fotosensibilidad Urticaria Dermatitis Prurito Trastorno de la pigmentación Lesión cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Osteoporosis**		Mialgia Inflamación ósea Artropatía Artralgia Espondilitis anquilosante Tenosinovitis
Trastorno renales y				Incontinencia

urinario				urinaria Polaquiuria Micción urgente Hematuria Espasmos de vejiga Trastornos del tracto urinario Obstrucción del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Hemorragia vaginal ¹ Dismenorrea ¹ Trastorno menstrual ¹ Hipertrofia mamaria ¹ Congestión mamaria ¹ Atrofia mamaria ¹ Secreción genital ¹ Secreción vaginal ¹ Galactorrea ¹ Dolor de mama ¹ Metrorragia ¹ Síntomas menopáusicos ¹ Dispareunia ¹ Trastorno uterino ¹ Vaginitis ¹ Menorragia ^{1,2} Hemorragia uterina ² Quistes ováricos ²		Ginecomastia Mastodinia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de calor ¹		Dolor Edema Astenia Pirexia Reacción en el lugar de la inyección Inflamación en el lugar de la

				inyección Dolor en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Absceso estéril en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de la inyección Escalofríos Nódulo Sed Inflamación Fibrosis pélvica
Exploraciones complementarias		Aumento de peso ¹ Pérdida de peso ¹ Disminución de la densidad ósea ¹		Aumento de la urea sanguínea Aumento de ácido úrico Aumento de creatinina sérica Aumento de calcio sérico Electrocardiograma anormal Signos en ECG de isquemia miocárdica Prueba de la función hepática anormal Descenso de plaquetas Descenso de potasio en sangre Aumento de leucocitos Descenso de leucocitos Tiempo de protrombina prolongado Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado

				Murmullo cardíaco Aumento de lipoproteínas de baja densidad Aumento de triglicéridos en sangre Aumento de bilirrubina en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Fractura espinal

*Las reacciones adversas “depresión y “cambios de humor” se observan frecuentemente con el uso prolongado de análogos de GnRH y poco frecuentemente en los tratamientos de corta duración.

**Estas reacciones adversas están asociadas frecuentemente a las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis tras una larga exposición (de 6 a 12 meses).

¹Los siguientes acontecimientos adversos están asociados frecuentemente con las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis.

²Reacciones adversas encontradas después de la administración de leuprorelina en tratamientos de reproducción asistida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprorelina. En los ensayos clínicos iniciales se observó que la administración subcutánea de dosis tan elevadas como 20 mg/día durante más de 2 años, no dio lugar a efectos secundarios distintos a los que se manifiestan con dosis de 1 mg/día.

En estudios animales, dosis de aproximadamente 133* veces la dosis humana recomendada provocó disnea, disminución de la actividad e irritación local en el lugar de la inyección. En casos de sobredosis, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

*NOTA: El margen de seguridad ha sido calculado basándose en la cantidad total de acetato de leuprorelina en la formulación de la dosis disponible más alta y asumiendo que el fármaco se liberaba en un único día.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. *Código ATC:* L02AE02

El acetato de leuporelina es un nonapéptido sintético análogo a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH).

El nombre químico es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil- L-leucil- L-arginil-N-etil-L-prolinamida acetato.

El acetato de leuporelina, agonista de la hormona GnRH, administrado continuamente y a dosis terapéuticas actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas. Después de un estímulo inicial, la administración prolongada de acetato de leuporelina provoca una inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible cuando se suspende el tratamiento. La administración de acetato de leuporelina ha inhibido el crecimiento de algunos tumores hormono-dependientes (tumores prostáticos en ratas macho Noble y Dunning y tumores mamarios DMBA inducidos en ratas hembra), también produce atrofia de los órganos reproductores.

En humanos, la administración subcutánea de dosis simples diarias de acetato de leuporelina provoca un aumento inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH), produciendo un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los varones y estrona y estradiol en las mujeres pre-menopáusicas). Sin embargo, la administración diaria continuada de acetato de leuporelina da lugar a un descenso de los niveles de LH y FSH en todos los pacientes. En los varones la testosterona disminuye hasta niveles similares a los del estado de castración. En las mujeres pre-menopáusicas, los estrógenos disminuyen hasta niveles postmenopáusicos. Estos descensos tienen lugar 2 ó 4 semanas después de iniciar el tratamiento, manteniéndose en el caso de la testosterona, niveles similares a los del estado de castración durante periodos de hasta 5 años.

Como con otros análogos de GnRH se han descrito casos aislados de hiperestimulación ovárica asociados al empleo de leuporelina con gonadotropinas. Las posibilidades de consecución y de respuesta ovárica a una hiperovulación, están muy relacionadas con la actividad de las gonadotropinas endógenas.

La administración de leuporelina produce una supresión pituitaria que permite controlar mejor los valores de LH y así aumentar las posibilidades de conseguir la estimulación de las gonadotropinas endógenas.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, los estudios clínicos han demostrado beneficio de la adición de acetato de abiraterona, inhibidor de la biosíntesis androgénica, o de la enzalutamida, inhibidor del receptor androgénico, de los taxanos como son el docetaxel y el cabazitaxel y del radiofármaco Ra-223, a los análogos de la GnRH como la leuporelina.

La utilidad de la terapia de deprivación androgénica en combinación con radioterapia en hombres con carcinoma localizado de alto riesgo y localmente avanzado, se ha demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados.

En el ensayo 96-01, 818 hombres con cáncer de próstata localmente avanzado fueron asignados de forma aleatoria a recibir radioterapia sola o radioterapia en combinación con 3 meses de terapia de deprivación androgénica (TSA) o bien 6 meses de TSA.

Los resultados con TSA, comparados con radioterapia sólo, demostraron que mejoraban la mortalidad de manera significativa [HR 0,63 (0,48-0,83)].

En otro ensayo clínico fase III, aleatorizado con 970 pacientes incluidos con cáncer de próstata localmente avanzado (principalmente pacientes T2c-T4 con algún T1c a T2b con afectación linfática regional) de los cuales 483 se asignaron a la terapia de supresión androgénica a corto plazo (6 meses) en combinación con radioterapia y 487 a la terapia a largo plazo (3 años) en combinación con radioterapia.

Se comparó, en un análisis de no inferioridad, el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante a corto y largo plazo con agonistas de la GnRH (triptorelina o goserelina). La mortalidad global a 5 años fue del 19,0% y 15,2% en los grupos a corto y largo plazo respectivamente. El Hazard Ratio observado de 1,42 (IC 95,71% unilateral superior de 1,79; o IC 95,71% bilateral: 1,09 - 1,85; $p = 0,65$ para no inferioridad), demuestra que la combinación de radioterapia con 6 meses de terapia de deprivación androgénica proporciona una supervivencia inferior que radioterapia con 3 años de terapia de deprivación androgénica. La supervivencia global a 5 años del tratamiento a largo y corto plazo muestra una supervivencia del 84,8% y 81,0% respectivamente. La calidad de vida global, usando QLQ-C30, no difirió significativamente entre los dos grupos ($p = 0,37$). Los resultados están dirigidos por los resultados de la población de pacientes con tumores localmente avanzados.

La evidencia de la indicación en carcinoma de próstata localizado de alto riesgo está basada en estudios publicados sobre radioterapia en combinación con los análogos de la GnRH, incluyendo leuprorelina acetato. Se analizaron los datos clínicos de cinco estudios publicados (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, y D'Amico et al., JAMA, 2004), y todos demuestran un beneficio de la combinación de los análogos de la GnRH con radioterapia. En los estudios publicados, no fue posible una clara diferenciación entre las respectivas poblaciones del estudio para las indicaciones de carcinoma de próstata localmente avanzado y carcinoma de próstata localizado de alto riesgo.

Los datos clínicos han demostrado que la radioterapia seguida de 3 años de tratamiento con deprivación androgénica es preferible a radioterapia seguida de 6 meses de tratamiento con deprivación androgénica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El acetato de leuprorelina no es activo cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de este fármaco por vía subcutánea es comparable a la vía intravenosa.

El acetato de leuprorelina tiene una vida media plasmática de 3 horas aproximadamente.

En voluntarios varones sanos, un bolo de 1 mg de leuprorelina administrado intravenosamente, presentó, basándonos en un modelo bicompartimental, un aclaramiento sistémico medio de 7,6 l/h con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas.

El volumen medio de distribución de leuprorelina en equilibrio estacionario después de la administración de un bolo intravenoso a voluntarios varones sanos, fue de 27 litros. La unión a proteínas plasmáticas osciló entre el 43% y 49%.

Los estudios en animales han mostrado que la leuprorelina radiomarcada se metaboliza en péptidos inactivos más pequeños que pueden ser catabolizados de nuevo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Efectos mutagénicos

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuprorelina empleando sistemas bacterianos y de mamíferos. Estos estudios no produjeron evidencia de potencial mutagénico.

Efectos sobre la carcinogénesis

Se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis durante dos años en ratones y ratas, administrados diariamente por vía subcutánea a dosis de 0.6 a 4mg/Kg y hasta 60 mg/Kg. Sólo en el estudio realizado con ratas se observó un incremento de la incidencia de hiperplasia y adenomas benignos en la pituitaria.

Efectos teratogénicos

Cuando se administró acetato de leuprorelina a conejos el día 6 de gestación a las siguientes dosis de ensayo: 0,00024, 0,0024 y 0,024 mg/kg (1/300 a 1/3* de la dosis humana más alta), se produjo un aumento en las anomalías fetales relacionado con la dosis. Estudios similares en ratas no mostraron un incremento en malformaciones fetales. Hubo un aumento de la mortalidad fetal y disminución de los pesos fetales con las dos dosis superiores en conejos y con la dosis más alta en ratas. Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencia lógica de las alteraciones en los niveles hormonales que produce el fármaco.

Por lo tanto, existe la posibilidad de que puedan aparecer anomalías fetales y aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo.

Efectos sobre la fertilidad

Leuprorelina puede reducir la fertilidad en machos y hembras. La administración de acetato de leuprorelina a ratas macho y hembras a dosis de 0,024, 0,24 y 2,4 mg/kg mensualmente durante 3 meses (tan bajas como 1/300* de la dosis humana mensual estimada) causó atrofia de los órganos reproductores y supresión de la función reproductora.

*NOTA: el margen de seguridad ha sido calculado basándose en la liberación diaria media estimada de acetato de leuprorelina desde la formulación depot tanto en humanos como en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro sódico,
Alcohol bencílico
Hidróxido sódico (para ajuste de pH)
Ácido acético (para ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Proteger de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Procrin solución inyectable se presenta en un vial de dosis múltiple con 2,8 ml para 14 dosis.

El envase también contiene 14 jeringuillas de 1 ml con aguja acoplada de calibre 26 G y 14 toallitas de alcohol isopropílico al 70%.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Spain S.L.U
Avda. Burgos,91
28050 Madrid,
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

57083

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019