

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leuprorelina GP-Pharm Depot Mensual 3,75 mg polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 3,75 mg de acetato de leuprorelina (equivalente a 3,57 mg de base libre de leuprorelina).

1 ml de suspensión reconstituída contiene 1,875 mg de acetato de leuprorelina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada inyectable.

Polvo: polvo blanco o casi blanco.

Disolvente: solución clara, incolora y libre de partículas visibles (pH 5,0-7,0).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de próstata

Leuprorelina GP-Pharm está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico.

Fibromas uterinos

Leuprorelina GP-Pharm está indicado en el tratamiento del leiomioma uterino (fibromas uterinos). Este tratamiento puede usarse como medida preoperatoria o coadyuvante a la cirugía o como tratamiento sintomático alternativo definitivo en las mujeres perimenopáusicas que no desean la cirugía.

Endometriosis

Leuprorelina GP-Pharm está indicado en el tratamiento de la endometriosis. Puede usarse solo o como terapia conjunta con la cirugía.

Cáncer de mama

Leuprorelina GP-Pharm está indicado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres pre y perimenopáusicas, en las que el tratamiento hormonal es apropiado.

Leuprorelina GP-Pharm está indicado como tratamiento adyuvante, en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa, del cáncer de mama hormonosensible en estadio temprano en mujeres pre y perimenopáusicas con alto riesgo de recurrencia (edad joven, tumor de alto grado, afectación de los ganglios linfáticos). En mujeres que han recibido quimioterapia, el estado premenopáusico debe confirmarse tras la finalización de la quimioterapia.

Protección ovárica

Preservación de la función ovárica en mujeres premenopáusicas con enfermedad neoplásica en tratamiento con quimioterapia que puede causar insuficiencia ovárica prematura.

Pubertad Precoz Central

Leuprorelina GP-Pharm está también indicado en el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC) en niños, diagnosticada clínicamente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los nueve años en niñas y de los diez en niños.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Leuprorelina GP-Pharm que permite la liberación continua de acetato de leuprorelina durante un mes está incorporada a una formulación de liberación prolongada. El polvo liofilizado debe reconstituirse y administrarse en forma de inyección intramuscular a intervalos mensuales. No debe administrarse por vía intravenosa o intraarterial. El vial de polvo de microesferas de Leuprorelina GP-Pharm debe reconstituirse inmediatamente antes de su administración mediante inyección intramuscular. Como otros medicamentos que se administran de forma regular mediante inyección, el lugar de la inyección debe variar periódicamente.

Cáncer de Próstata

La dosis habitual recomendada de Leuprorelina GP-Pharm es de 3,75 mg presentados en forma de una inyección depot mensual y administrada como una única inyección intramuscular cada mes.

El tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm no debe interrumpirse cuando se experimente mejora o remisión.

La respuesta al tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm debe supervisarse analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA). Los estudios clínicos han demostrado que los niveles de testosterona aumentaron durante los primeros 4 días de tratamiento en la mayoría de pacientes no orquiectomizados. A continuación descendieron y alcanzaron niveles de castración en 3-4 semanas. Una vez alcanzados, los niveles de castración (definido como un nivel de testosterona inferior a 0,5 mg/ml) se mantuvieron durante todo el tratamiento con el fármaco.

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

Fibromas uterinos y Endometriosis

La dosis habitual recomendada de Leuprorelina GP-Pharm es de 3,75 mg presentados en forma de una inyección depot mensual y administrada como una única inyección intramuscular cada mes durante un periodo de hasta seis meses.

Cáncer de mama

La dosis habitual recomendada de Leuprorelina GP-Pharm es de 3,75 mg presentados en forma de una inyección depot mensual y administrada como una única inyección intramuscular cada mes en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.

En mujeres que reciben quimioterapia, se debe comenzar con leuprorelina después de completar la quimioterapia, una vez se haya confirmado el estado premenopáusico (ver sección 4.4).

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en combinación con otra hormonoterapia es de hasta 5 años.

En combinación con un inhibidor de la aromatasa:

El tratamiento con leuprorelina debe iniciarse al menos 6-8 semanas antes de iniciar el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa. Antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa se deben haber administrado un mínimo de dos inyecciones de leuprorelina (con un intervalo de 1 mes entre inyecciones).

La supresión ovárica debe ser confirmada con concentraciones sanguíneas bajas de FSH y estradiol antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa y las determinaciones deben repetirse cada tres meses durante la terapia de combinación con leuprorelina y un inhibidor de la aromatasa (ver sección 4.4).

Durante el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa, no se debe interrumpir la administración de leuprorelina, para evitar el efecto rebote de aumento de los estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas.

Preservación de la función ovárica

La dosis habitual recomendada de Leuprorelina GP-Pharm es de 3,75 mg presentados en forma de una inyección depot mensual y administrada como una única inyección intramuscular cada mes. Los pacientes deben recibir esta dosis dos semanas antes de comenzar la quimioterapia para dar tiempo a lograr la supresión de los niveles de hormonas sexuales y después continuar con la administración mensual de Leuprorelina GP-Pharm mientras dure el tratamiento con quimioterapia.

Población pediátrica – Pubertad Precoz Central:

El tratamiento de niños con acetato de leuprorelina debe realizarse bajo la supervisión general del endocrinólogo pediátrico. El esquema de dosificación debe adaptarse individualmente.

La dosis de inicio recomendada depende del peso corporal.

Niños con un peso corporal ≥ 20 kg

La dosis habitual recomendada de Leuprorelina GP-Pharm es de 3,75 mg presentados en forma de una inyección depot mensual y administrada como una única inyección intramuscular cada mes (la dosis corresponde a 2 ml del medicamento reconstituido (es decir, la dosis completa del medicamento reconstituido (ver sección 6.6)).

Niños con un peso corporal < 20 kg

En estos raros casos, se debe administrar la siguiente dosis de acuerdo con la actividad clínica de la pubertad precoz central: 1,88 mg de leuprorelina acetato presentados en forma de una inyección depot mensual y administrada como una única inyección intramuscular cada mes (la dosis corresponde a 1 ml del

medicamento reconstituido (ver sección 6.6)). El resto de la suspensión debe desecharse. Debe monitorizarse el aumento de peso del niño.

Dependiendo de la actividad de la pubertad precoz central, puede ser necesario aumentar la dosis si se observa una supresión inadecuada (evidencia clínica, p. ej. manchado o supresión inadecuada de gonadotropinas en el test de LHRH). La dosis mínima mensual efectiva a administrar debe determinarse en función del test LHRH.

En las inyecciones en niños se recomienda usar el mínimo volumen posible con el fin de reducir los problemas asociados con la inyección intramuscular.

Cuando se administran dosis mayores a las recomendadas de leuprorelina acetato, se ha observado la aparición frecuente de abscesos estériles en el lugar de inyección. Por ello, en estos casos, la absorción del acetato de leuprorelina desde la formulación depot puede verse reducida (ver sección 4.4).

La duración del tratamiento depende de los parámetros clínicos al inicio del tratamiento o durante el tratamiento (pronóstico de altura final, velocidad de crecimiento, edad ósea y/ o aceleración de la edad ósea) y se decide conjuntamente entre el pediatra que realiza el tratamiento, el tutor legal y, si es apropiado, el niño tratado. La edad ósea debe controlarse durante el tratamiento cada 6 - 12 meses.

En niñas con maduración ósea de más de 12 años y en niños con maduración ósea de más de 13 años. debe considerarse la interrupción del tratamiento teniendo en cuenta los parámetros clínicos.

En niñas, antes de iniciar el tratamiento, debe descartarse el embarazo. Generalmente, no se puede descartar la posibilidad de embarazo durante el tratamiento. En estos casos, debe seguirse el consejo médico.

Nota: Para evitar la recurrencia de síntomas de pubertad precoz, el periodo de administración debe ser de 30 ± 2 días.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática/renal

No se ha determinado la farmacocinética de Leuprorelina GP-Pharm en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Ancianos

Igual que en población adulta.

Forma de administración

Leuprorelina GP-Pharm solo se debe preparar, reconstituir y administrar por profesionales sanitarios que estén familiarizados con estos procedimientos.

Leuprorelina GP-Pharm debe administrarse únicamente por vía intramuscular. No administrar el producto por ninguna otra vía. Si por error se administrara el producto por vía subcutánea, el paciente debería ser estrechamente monitorizado puesto que no hay datos disponibles sobre la administración de Leuprorelina

GP-Pharm por otras vías aparte de la vía intramuscular. Las instrucciones para la reconstitución del medicamento antes de su administración se describen en la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han descrito reacciones anafilácticas a la LHRH sintética o a análogos agonistas de la LHRH en la literatura médica.

Hombres:

Orquiectomía previa.

Leuprorelina GP-Pharm no debe utilizarse como tratamiento único en pacientes con cáncer de próstata e indicios de compresión de la médula espinal o metástasis medular.

Mujeres:

Leuprorelina GP-Pharm está contraindicado en mujeres embarazadas o en aquellas que pudieran estarlo en el curso del tratamiento con este medicamento.

Leuprorelina GP-Pharm está también contraindicado en mujeres durante el periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Leuprorelina GP-Pharm no debe administrarse en pacientes con hemorragia vaginal no diagnosticada.

En el escenario de cáncer de mama pre y perimenopáusico: el inicio del tratamiento con el inhibidor de la aromatasas antes de que se haya alcanzado la adecuada supresión ovárica con leuprorelina (ver sección 4.2 y 4.4).

Niñas con pubertad precoz central:

Leuprorelina GP-Pharm está contraindicado en niñas con pubertad precoz central embarazadas o que puedan estarlo en el curso del tratamiento con este medicamento. Leuprorelina está también contraindicado en niñas durante el periodo de lactancia (ver sección 4.6).

Leuprorelina GP-Pharm no debe administrarse a niñas con pubertad precoz central con hemorragia vaginal no diagnosticada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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

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

El tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente si el paciente desarrolla cualquier signo o síntoma de anafilaxis/reacción anafiláctica (disnea, asma, rinitis, edema angioneurótico o glotis, hipotensión, urticaria, erupción, prurito o neumonitis intersticial). Los pacientes deben ser informados antes de empezar el tratamiento, advirtiéndoles de interrumpir el tratamiento y consultar con su médico si alguno de los síntomas mencionados aparece. Los pacientes que hayan experimentado alguna reacción de hipersensibilidad a leuprorelina deberán ser estrechamente monitorizados y no se les debe volver a administrar Leuprorelina GP-Pharm.

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

Los deportistas procederán con precaución dado que Leuprorelina GP-Pharm contiene un componente que podría dar un resultado positivo en los controles de dopaje.

Hipertensión intracraneal idiopática

Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) en pacientes tratados con leuprorelina. Los pacientes deben estar al tanto de los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal idiopática, incluida la cefalea grave o recurrente, los trastornos visuales y los acúfenos. En caso de hipertensión intracraneal idiopática, debe considerarse la interrupción del tratamiento con leuprorelina.

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el tratamiento con leuprorelina. En el momento de la prescripción del medicamento a los pacientes deberán ser advertidos sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves, y controlados estrechamente para detectar reacciones de este tipo. En el caso de manifestarse signos y síntomas que sugieran estas reacciones, deberá suspenderse de inmediato leuprorelina y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Hombres

Al inicio del tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm, como sucede durante el tratamiento con otros agonistas de la LHRH, puede producirse un aumento pasajero de los niveles de testosterona. En algunos casos, este aumento puede estar asociado a un empeoramiento o exacerbación del crecimiento del tumor, que provoca un agravamiento temporal de los síntomas del cáncer de próstata. Estos síntomas generalmente disminuyen al continuar el tratamiento. En algunos casos la exacerbación puede manifestarse en forma de síntomas sistémicos o neurológicos (por ejemplo, dolor óseo). También se han descrito casos de atrofia testicular y ginecomastia asociados al tratamiento con otros agonistas de la LHRH.

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

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

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

La respuesta al tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm deberá controlarse mediante parámetros clínicos y analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y PSA.

Los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (por ejemplo, intolerancia a la glucosa o empeoramiento de la diabetes existente, hígado graso), hipertensión, alteraciones de peso y trastornos cardiovasculares. Tal como cabe esperar para este tipo de medicamento, puede aparecer diabetes o empeoramiento de la diabetes existente. Por tanto, los pacientes diabéticos pueden necesitar de una monitorización más frecuente de los niveles sanguíneos de glucosa durante el tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm. Los pacientes con riesgo elevado de enfermedad metabólica o cardiovascular deberán ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento, y se les someterá a un control adecuado durante el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento con acetato de leuprorelina causa la supresión del sistema hipofiso-gonadal. Los resultados de las pruebas diagnósticas de las funciones gonadal e hipofisaria gonadotrópica realizadas durante y después del tratamiento con acetato de leuprorelina pueden verse afectados.

Se ha descrito aumento del tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con acetato de leuprorelina.

El acetato de leuprorelina debe utilizarse con precaución en presencia de enfermedad cardiovascular (incluida insuficiencia cardíaca congestiva), tromboembolia, edema, depresión y apoplejía hipofisaria.

El acetato de leuprorelina debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos de la coagulación, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsades Pointes antes de iniciar el tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm.

Mujeres

Dado que la menstruación debería interrumpirse con dosis efectivas de Leuprorelina GP-Pharm, la paciente debe informar a su médico si persiste la menstruación regular.

Dado que la pérdida de densidad ósea puede producirse como parte de la menopausia fisiológica, también se puede esperar que ocurra durante un estado hipoestrogénico inducido médicamente. Se ha visto que la pérdida ósea es reversible después de completar un ciclo de 6 meses con acetato de leuprorelina.

Durante la primera fase de la terapia, los esteroides sexuales aumentan de forma temporal por encima de los valores basales debido al efecto fisiológico del acetato de leuprorelina. Por lo tanto, puede observarse un empeoramiento de los signos y síntomas clínicos durante los primeros días, que desaparecen en el curso del tratamiento con las dosis habituales. Sin embargo, se han notificado casos de hemorragia vaginal intensa con la terapia continuada que necesitó de intervención médica o quirúrgica en el tratamiento del leiomioma submucoso de útero.

No se ha establecido en clínica el uso seguro de acetato de leuprorelina durante el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprorelina, es conveniente establecer si la paciente está embarazada. Leuprorelina no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe emplearse un método anticonceptivo no hormonal.

Cáncer de mama

Con el fin de asegurar la adecuada supresión ovárica en mujeres pre y perimenopáusicas, el tratamiento con leuprorelina se debe administrar durante al menos 6-8 semanas antes del inicio de un inhibidor de la aromataza, y las inyecciones mensuales de leuprorelina se deben administrar según la pauta establecida y sin interrupción a lo largo del tratamiento con el inhibidor de la aromataza.

Las mujeres que son premenopáusicas en el momento del diagnóstico del cáncer de mama y que desarrollan amenorrea tras la quimioterapia pueden o no tener una producción continua de estrógenos en los ovarios. Independientemente del estado menstrual, tras la quimioterapia y antes de iniciar leuprorelina se debe confirmar el estado premenopáusico, mediante determinación de las concentraciones de estradiol y FSH en sangre dentro de los rangos de referencia para mujeres premenopáusicas, a fin de evitar tratamiento innecesario con leuprorelina en caso de menopausia inducida por la quimioterapia.

Tras el inicio de leuprorelina, es importante confirmar la adecuada supresión ovárica (menopausia inducida por el análogo de la gonadotropina) mediante la evaluación continua de estradiol y FSH circulante si este subgrupo de mujeres se considera para la terapia con un inhibidor de la aromataza, en conformidad con las actuales recomendaciones de práctica clínica. En consecuencia, la supresión ovárica se debe confirmar con concentraciones sanguíneas bajas de FSH y estradiol antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromataza y las determinaciones deben repetirse cada tres meses durante la terapia de combinación con leuprorelina y un inhibidor de la aromataza. Esto debe hacerse para evitar el efecto rebote de aumento del estrógeno circulante inducido por el inhibidor de la aromataza, con las consecuentes implicaciones para el cáncer de mama. Cabe destacar que los niveles circulantes de FSH se reducen en respuesta a la supresión ovárica inducida por el análogo de gonadotropina (menopausia inducida), a diferencia de una menopausia natural en la que los niveles de FSH están elevados.

Los pacientes que suspenden el tratamiento con leuprorelina también deben suspender el inhibidor de la aromataza en el plazo de un mes desde la última administración de leuprorelina. También se debe prestar especial atención a la información de prescripción de medicamentos coadministrados, como inhibidores de

la aromataasa, tamoxifeno, inhibidores de CDK4 / 6, para obtener información de seguridad relevante cuando se administran en combinación con leuprorelina.

La densidad mineral ósea se debe evaluar antes de iniciar el tratamiento con leuprorelina, especialmente en mujeres que tienen múltiples factores de riesgo para la osteoporosis. No se dispone de datos específicos para las pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo para osteoporosis (p. ej. abuso crónico de alcohol, fumadoras, terapia prolongada con fármacos que reducen la densidad mineral ósea, p.ej. anticonvulsivos o corticoides, historial familiar de osteoporosis, malnutrición p. ej. anorexia nerviosa). Dado que la reducción de la densidad mineral ósea es probable que sea más perjudicial en estas pacientes, el tratamiento con leuprorelina debe considerarse de forma individualizada y solo debe iniciarse si, tras una meticulosa valoración, los beneficios del tratamiento superan el riesgo. Estas pacientes deben monitorizarse estrechamente y cuando sea adecuado, debe iniciarse el tratamiento o profilaxis de la osteoporosis.

El riesgo de trastornos musculoesqueléticos (incluyendo dolor articular o musculoesquelético) cuando se utiliza un agonista de la GnRH en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa es de aproximadamente el 89% con el inhibidor de la aromataasa y el 76% con tamoxifeno.

La hipertensión se ha notificado como reacción adversa muy frecuente con un agonista de la GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno.

Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben un agonista de la GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno se deben someter a un control periódico de los factores de riesgo cardiovascular y de presión arterial.

La hiperglucemia y la diabetes se notificaron como reacciones adversas específicas frecuentes con un agonista de la GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno. Las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama que reciben un agonista de la GnRH en combinación con exemestano o tamoxifeno deben someterse a un control periódico de los factores de riesgo para la diabetes con control de la glucosa en sangre de forma periódica y con inicio de un tratamiento antidiabético adecuado, según corresponda, de acuerdo con las directrices nacionales.

La depresión se notificó en aproximadamente el 50% de las pacientes tratadas con un agonista la GnRH en combinación con tamoxifeno o exemestano, pero menos del 5% de las pacientes presentaron depresión grave (grado 3-4). Se debe informar a las pacientes y, si aparecen síntomas, se deben tratar adecuadamente. Las pacientes con depresión conocida o historial de depresión deben estar estrechamente controladas durante el tratamiento.

El tratamiento de mujeres premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible en estadio temprano con leuprorelina en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa, debe seguir una cuidadosa evaluación individual de los riesgos y beneficios.

Población Pediátrica

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar un diagnóstico preciso de la pubertad precoz idiopática y/o neurogénica central.

El tratamiento es de larga duración, que se ajusta individualmente. Leuprorelina GP-Pharm debe administrarse con la mayor precisión posible en periodos regulares de un mes. Un retraso excepcional de unos días (30 ± 2 días) en la fecha de inyección no influye en los resultados de la terapia.

En caso de absceso estéril en el lugar de inyección (que se ha notificado mayoritariamente tras la inyección intramuscular de dosis superiores a las recomendadas), la absorción a partir de la formulación depot puede verse disminuida. En este caso, deben controlarse los parámetros hormonales (testosterona, estradiol) en intervalos de 2 semanas (ver sección 4.2).

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe seguir una valoración individualizada del balance beneficio-riesgo.

Después de la primera inyección en niñas, puede aparecer sangrado vaginal, manchado y secreciones vaginales como un signo de retirada hormonal. El sangrado vaginal más allá del primer/segundo mes de tratamiento debe investigarse.

Durante el tratamiento de la pubertad precoz central con GnRH α puede disminuir la densidad mineral ósea (DMO). A pesar de esto, tras la finalización del tratamiento, la acumulación posterior de masa ósea se mantiene y el pico de masa ósea en la adolescencia tardía no parece estar alterado por el tratamiento.

Tras la retirada del tratamiento con GnRH α , puede observarse un deslizamiento de la epífisis femoral. La teoría propuesta es que las bajas concentraciones de estrógeno durante el tratamiento con agonistas de la GnRH debilitan la placa epifisaria. Tras la finalización del tratamiento, el aumento de la velocidad de crecimiento produce una reducción de la tensión necesaria para el desplazamiento de la epífisis.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción farmacológica basados en la farmacocinética con acetato de leuprorelina. No obstante, dado que se trata de un péptido que es degradado principalmente por peptidasas y no por enzimas del citocromo P-450 como han demostrado estudios específicos, y dado que el fármaco solo se une a proteínas plasmáticas en un 46%, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Leuprorelina GP-Pharm está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo mientras reciben el medicamento. (Ver sección 4.3 contraindicaciones).

La inyección de acetato de leuprorelina puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Antes de comenzar el tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm, debe descartarse el embarazo.

Existe la posibilidad de aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo

Lactancia

No se sabe si el acetato de leuprorelina se excreta por la leche humana, por lo que Leuprorelina GP-Pharm no se debe administrar durante la lactancia. Ver sección 4.3 Contraindicaciones.

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

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada a causa de alteraciones visuales y mareos.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con leuprorelina se deben principalmente a su acción farmacológica específica, es decir, al aumento y descenso de determinados niveles hormonales.

Hombres

A menos que se especifique lo contrario, el siguiente perfil de seguridad de Leuprorelina GP-Pharm se basa en los resultados de un ensayo de fase III en el que pacientes con cáncer de próstata recibieron tratamiento con seis dosis intramusculares mensuales de Leuprorelina GP-Pharm y fueron sometidos a seguimiento durante un total de 26 semanas. La mayoría de los AA relacionados con el tratamiento descritos fueron los acontecimientos habituales asociados al tratamiento de supresión de testosterona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Leuprorelina GP-Pharm son sofocos, dolor en la zona de inyección, irritación en la zona de inyección, sudores nocturnos y cefalea.

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en investigaciones clínicas según la clasificación por órganos y sistemas, y en orden de incidencia decreciente (muy frecuentes:=1/10; frecuentes:=1/100 a <1/10; poco frecuentes:= 1/1000 a < 1/100; raras:=1/10.000 a <1/1000; muy raras:< 1/10.000) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)..

Tabla 1. Número y frecuencia de RAF durante el tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm Depot Mensual 3,75 mg en hombres.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	-	Apetito aumentado	Anorexia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia	-
Trastornos psiquiátricos	-	-	Trastornos del sueño, insomnio, disminución de la libido, alteración del humor y depresión *	-
Trastornos del sistema nervioso	-	Cefalea	Somnolencia	Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4)
Trastornos del oído y del laberinto	-	-	Vértigo	-
Trastornos vasculares	Sofocos	-	-	-
Trastornos gastrointestinales	-	-	Dolor en la zona inferior del abdomen, diarrea, náuseas, vómitos	-
Trastornos hepatobiliares	-	-	Hiperbilirrubinemia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	-	Hiperhidrosis, sudores nocturnos, sudor frío	Edema periorbital, urticaria, prurito	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) (ver sección 4.4), erupción cutánea tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	-	Dolor de espalda	Artralgia, espasmos musculares, dolor en extremidad	-
Trastornos renales y urinarios	-	-	Retención urinaria, incontinencia urinaria, polaquiuria	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	-	-	-	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	-	Disfunción eréctil	Hinchazón de la mama, dolor mamario a la palpación, insuficiencia	-

			eyaculatoria	
Trastornos cardíacos	-	-	-	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	-	Fatiga, astenia, pirexia, reacciones adversas locales (ver tabla 2)	Debilidad, sensación de calor y de frío, sensación de inquietud	-
Investigaciones	-	-	Elevación de la AST, elevación de la ALT, aumento de la bilirrubina, aumento de la gamma-glutamilttransferasa	-

*en un estudio de post-marketing los cambios en el estado de ánimo y la depresión en pacientes en tratamiento crónico fue frecuente.

En términos de intensidad, el 98% de todos los AA relacionados con el tratamiento fueron leves o moderados. El noventa y ocho por ciento (98%) de los sofocos se describieron como leves y el nueve por ciento (9%) como moderados. Dos casos de sofocos (0,2%) se notificaron como intensos.

Se describieron un total de 35 reacciones adversas locales (RAL) en la zona de inyección por 29 pacientes (18,1%) durante el estudio.

Las reacciones adversas locales tras la administración de Leuprorelina GP-Pharm 3,75 mg son las descritas generalmente con otros productos similares administrados mediante inyección intramuscular. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son dolor en la zona de inyección, irritación en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, y eritema y cardenales en la zona de inyección. Las reacciones poco frecuentes fueron reacción en la zona de inyección, hinchazón, herida y hemorragia (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de pacientes con reacciones adversas locales durante el tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm Depot Mensual.

SOC principal*	Pacientes con RAL relacionadas	
Término preferente: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		%
Frecuentes		
Dolor en la zona de inyección		8,1
Irritación en la zona de inyección		4,4
Molestia en la zona de inyección		1,9
Eritema en la zona de inyección		1,3
Cardenales en la zona de inyección		1,3
Poco frecuentes		
Reacción en la zona de inyección		0,6
Hinchazón en la zona de inyección		0,6
Lesión en el lugar de inyección		0,6
Hemorragia en la zona de inyección		0,6

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

Tras la administración repetida de Leuprorelina GP-Pharm, se describió hinchazón (0,6%), dolor (0,6%), hematoma (0,6%) e irritación (0,6%) como reacciones locales adversas recurrentes. Estos acontecimientos fueron todos descritos como no graves y leves. Ningún paciente abandonó el tratamiento a causa de acontecimientos adversos locales.

En un ensayo clínico de fase I (CRO-02-43) realizado con sujetos sanos tratados con una sola dosis de Leuprolide Depot GP-Pharm 7,5 mg se describió un caso de induración en la zona de inyección.

Otros acontecimientos adversos descritos con el tratamiento con acetato de leuprorelina incluyen impotencia, pérdida de la libido (ambas consecuencias farmacológicas de la privación de testosterona), edema periférico, embolia pulmonar, palpitaciones, mialgia, debilidad muscular, disnea, vértigo periférico, exantema, amnesia, alteraciones visuales y alteración de la sensación de la piel. En casos aislados se ha descrito infarto de adenomas hipofisarios preexistentes tras la administración de agonistas de la LHRH de acción corta o prolongada. Se han descrito informes raros de trombocitopenia y leucopenia. Se han notificado alteraciones de la tolerancia a la glucosa.

Mujeres

Se han notificado casos graves de tromboembolismo venoso y arterial, que incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y accidente isquémico transitorio. Aunque se notificó una relación de temporalidad en algunos casos, la mayoría fueron confundidos con factores de riesgo o con el uso de medicamentos concomitantes. Se desconoce si existe una asociación causal entre el uso de agonistas de la GnRH y estos eventos.

Los efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia con leuprorelina se asocian con hipoestrogenismo; los más frecuentemente comunicados son sofocos, cambios de humor incluyendo depresión (ocasionalmente grave), y sequedad vaginal. Los niveles de estrógenos vuelven a la normalidad después de suspender el tratamiento.

El estado hipoestrogénico inducido da como resultado una pequeña pérdida de densidad ósea durante el transcurso del tratamiento, algunas de las cuales pueden no ser reversibles (ver sección 4.4).

Cambios en la densidad ósea: En los ensayos clínicos controlados, las pacientes con endometriosis (seis meses de terapia) o fibromas uterinos (tres meses de terapia) fueron tratadas con leuprorelina depot 3,75 mg. En las pacientes con endometriosis, la densidad ósea vertebral medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) descendió un promedio del 3,9% a los seis meses comparado con el valor de antes del tratamiento. En aquellas pacientes a las que se examinó a los 6 o 12 meses después de la interrupción del tratamiento, la densidad ósea media retornó al valor inicial dentro del 2%. Cuando leuprorelina fue administrado durante tres meses en pacientes con fibromas uterinos, la densidad mineral ósea de las trabéculas del cuerpo vertebral examinada por radiografía digital cuantitativa (QRD) reveló un descenso medio del 2,7% comparado con el valor basal. A los 6 meses de la interrupción del tratamiento, se observó una tendencia hacia la recuperación.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas con leuprorelina según la experiencia de los ensayos clínicos en pacientes con fibromas uterinos, endometriosis, cáncer de mama y protección ovárica, así como de la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se agrupan por el sistema MedDRA y la clasificación de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a

<1/10); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).

Tabla 3. Número y frecuencia de RAF durante el tratamiento con Leuprorelina Acetato 3.75 mg en mujeres.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					anemia (notificada en medicamentos de esta clase), trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico					Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción, prurito, urticaria y en raras ocasiones, sibilancias y neumonitis intersticial, reacciones anafilácticas).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Fluctuación de peso	Disminución del apetito, lípidos anormales		Tolerancia a la glucosa anormal, que puede afectar al control de la diabetes.
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Alteración del humor, depresión (ver sección 4.4)			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (ocasionalmente grave)	Parestesia, mareos		Se ha informado de hemorragia pituitaria tras la administración inicial en pacientes con adenoma pituitario.	Parálisis (ver Sección 4.4), convulsiones Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4)
Trastornos oculares			deficiencia visual		
Trastornos cardíacos			palpitaciones		
Trastornos vasculares	Sofocos				Embolismo pulmonar, hipertensión, hipotensión (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales		náuseas	Diarrea, vómitos		
Trastornos hepatobiliares			Prueba de función		Función hepática anormal, ictericia.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	No conocida
			hepática anormal (generalmente transitoria)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Pérdida de cabello		Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) (ver sección 4.4), erupción cutánea tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia, debilidad muscular	mialgia		fractura espinal (ver sección 4.4), reducción de la masa ósea que puede ocurrir con el uso de agonistas de la GnRH
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Sensibilidad mamaria, atrofia mamaria, sequedad vulvovaginal			Hemorragia vaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema periférico, reacciones adversas locales (ver tabla 2)*	Pirexia, fatiga		

*basado en el estudio clínico de Leuprorelina GP-Pharm en pacientes con cáncer de próstata

En mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales tratadas con un agonista de la GnRH en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromataasa, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia incluyeron, sofocos, trastornos musculoesqueléticos, fatiga, insomnio, hiperhidrosis, sequedad vulvovaginal y depresión.

Población pediátrica

En la fase inicial del tratamiento se produce un aumento exacerbado de los niveles de hormonas sexuales a corto plazo, seguido de un descenso a valores dentro del rango prepuberal. Debido a este efecto farmacológico, las reacciones adversas pueden ocurrir especialmente al inicio del tratamiento.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en investigaciones clínicas según la clasificación por órganos y sistemas, y en orden de incidencia decreciente (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; muy raras: $< 1/10.000$ y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).

Tabla 4: Número y frecuencia de RAF durante el tratamiento con Leuprorelina Acetato 3,75 mg en pediatría.

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Frecuentes	Muy raras	No conocidas
Trastornos psiquiátricos	Inestabilidad emocional		
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Al igual que con otros medicamentos de esta clase, se han notificado casos muy raros de apoplejía hipofisaria después de la administración en pacientes con adenoma hipofisario.	Convulsiones Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal / calambres abdominales, náuseas / vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	acné		Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) (ver sección 4.4), erupción cutánea tóxica, eritema multiforme
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Sangrado vaginal, manchado, secreción**		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	reacciones en el lugar de la inyección*		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas generales (fiebre, erupción cutánea, p.ej., picor, reacciones anafilácticas).	

*Basado en el estudio clínico de Leuprorelina GP-Pharm en pacientes con cáncer de próstata

** En general, la aparición de manchado vaginal durante el tratamiento continuado (posterior al posible sangrado por retirada en el primer mes de tratamiento) debe valorarse como un signo de posible infradosificación. La supresión pituitaria debe determinarse en este caso mediante un test LHRH.

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.

4.9. Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina. Hormonas y sustancias relacionadas. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; código ATC: L02AE02.

Mecanismo de acción

El nombre químico del acetato de leuprorelina es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tyrosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-etilamida.

El acetato de leuprorelina es inactivo cuando se administra por vía oral a causa de una baja permeabilidad de la membrana y una casi completa inactivación por enzimas proteolíticos intestinales.

El acetato de leuprorelina tiene un potente efecto agonista de la LHRH cuando se administra durante el tratamiento a corto plazo e intermitente; no obstante, cuando se administra de forma continua y no pulsátil, los análogos de la LHRH inducen inhibición de la secreción de gonadotropinas y supresión de la esteroidogénesis testicular y ovárica. Este efecto es reversible al suspender el tratamiento.

Efectos farmacodinámicos

Con la unión a los receptores de LHRH hipofisarios, el acetato de leuprorelina provoca un aumento inicial de los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH), tanto en hombres como en mujeres. En hombres, los niveles de testosterona aumentados inicialmente en respuesta a la liberación temprana de LH, caen a niveles de castración en aproximadamente 2-4 semanas. En mujeres premenopáusicas, los niveles de estradiol disminuirán a niveles posmenopáusicos dentro del primer mes de iniciar el tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

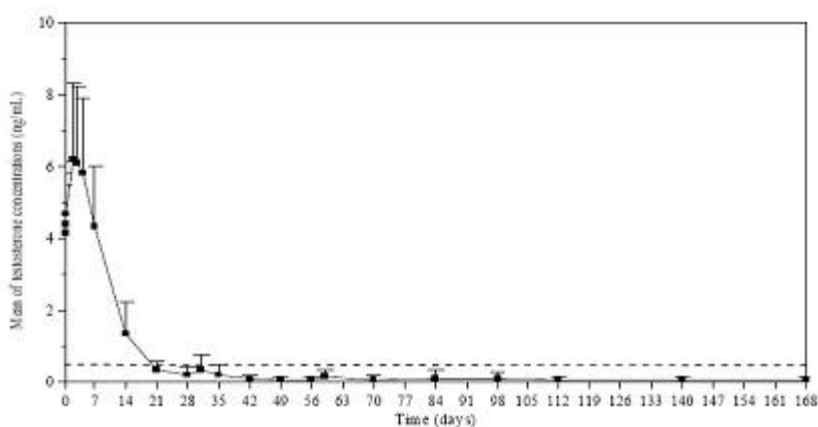
Hombres

En un estudio clínico abierto, multicéntrico y de dosis múltiples de Leuprorelina GP-Pharm, se reclutó a 160 pacientes con cáncer de próstata que no habían recibido tratamiento sistémico previo ni hormonoterapia para el tratamiento del cáncer, ni se habían sometido a orquiectomía o cirugía prostática. El objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de Leuprorelina GP-Pharm cuando se administra a pacientes

con cáncer de próstata que podrían beneficiarse de la terapia de privación de andrógenos. Leuprorelina GP-Pharm se administró por vía intramuscular en 6 dosis a intervalos mensuales.

Los niveles de testosterona se analizaron en diferentes días durante 168 días. Como cabía esperar, tras la primera inyección los niveles medios de testosterona aumentaron rápidamente respecto al nivel basal ($4,119 \pm 1,341$ ng/ml), alcanzando un nivel máximo ($C_{m\acute{a}x}$) de $6,598 \pm 2,249$ ng/ml en el tercer día. Tras alcanzar el nivel máximo, los niveles de testosterona disminuyeron y en el día 21 el 78,7% de pacientes evaluables había alcanzado la castración clínica (definida como una concentración de testosterona inferior a 0,5 ng/ml). En el día 28, el 96,8% había alcanzado niveles de castración, y el 73,1% había alcanzado niveles = 0,2 ng/ml (Figura 1).

Figura 1. Media (\pm DE) de la concentración plasmática de testosterona durante el tratamiento con inyecciones i.m. mensuales de Leuprorelina GP-Pharm Depot Mensual 3,75 mg durante 6 meses



Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la determinación de las concentraciones séricas de LH, FSH y PSA. En el día 14 y el día 4 tras la primera inyección de Leuprorelina GP-Pharm, las concentraciones séricas medias de LH y FSH habían descendido por debajo de las concentraciones basales. Las concentraciones permanecieron por debajo de los niveles basales desde el día 28 hasta el fin del estudio. Durante el tratamiento, las concentraciones séricas medias de PSA se redujeron gradualmente (primer mes) y luego permanecieron por debajo del nivel basal de forma constante hasta el fin del estudio. No obstante, se observó una amplia variación interindividual en las concentraciones de PSA durante todo el estudio.

La frecuencia de la respuesta aguda sobre la crónica fue de un 10,5% y la frecuencia de escapes de testosterona fue de 11,8%. No se comunicaron efectos adversos relacionados con el tratamiento que fuesen clínicamente indicativos de un pico en los niveles de testosterona (retención urinaria, compresión de la médula espinal, o exacerbación del dolor óseo) en ninguno de los pacientes en los que se registró un escape en los niveles de testosterona

Mujeres

Mujeres (preservación de la función ovárica)

En seis estudios observacionales, la leuprorelina administrada mensualmente con quimioterapia pareció tener un efecto protector (evaluado mediante medidas clínicas y síntomas de insuficiencia ovárica prematura) sobre la función ovárica posterior. En un estudio prospectivo, controlado, aleatorizado en

mujeres jóvenes premenopáusicas con cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo y HR negativo en tratamiento con quimioterapia, el tratamiento concomitante con leuprorelina mensual redujo el riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica prematura.

Población pediátrica

La administración de acetato de leuprorelina depot provoca la supresión reversible de la liberación pituitaria de gonadotropina, con la consecuente disminución de los niveles de estradiol (E2) o testosterona a valores en el rango de la etapa prepuberal.

La estimulación inicial de las gónadas (reagudización) puede causar sangrado vaginal en niñas que ya se encontraban en periodo post-menarquia al inicio del tratamiento. Así mismo, al inicio del tratamiento puede ocurrir sangrado por retirada. Normalmente el sangrado cesa con el progreso del tratamiento. Se pueden demostrar los siguientes efectos terapéuticos:

- Supresión de los niveles de gonadotropina basales y estimulados a los niveles prepuberal.
- Supresión del aumento prematuro de los niveles de hormonas sexuales a los niveles prepuberal e interrupción de la menstruación prematura.
- Interrupción/involución del desarrollo somático de la pubertad (Escalas de Tanner)
- Mejora/normalización de la relación entre edad cronológica y edad ósea.
- Prevención de la aceleración progresiva de la edad ósea
- Disminución de la velocidad de crecimiento y normalización de ésta.
- Aumento de la estatura final.

El tratamiento produce la supresión de la activación patológica y prematura del eje hipotalámico-pituitario-gonadal, de acuerdo a la etapa prepuberal.

En un ensayo clínico a largo plazo en niños tratados con leuprorelina con dosis mensuales de hasta 15 mg durante más de 4 años, se observó la reanudación de la progresión puberal tras la finalización del tratamiento. El seguimiento hasta la edad adulta de 20 individuos mujeres mostró un 80% de ciclos menstruales normales y 12 embarazos en 7 de las 20 mujeres, incluyendo embarazos múltiples para 4 individuos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de inyecciones mensuales de Leuprorelina GP-Pharm durante tres meses en una muestra de pacientes con cáncer de próstata (N = 12), la concentración plasmática máxima de acetato de leuprorelina fue similar en los tres ciclos. Después de la primera administración (días 0-28), la $C_{máx}$ fue de $13.145,6 \pm 3070,6$ pg/ml. La mediana de tiempo hasta alcanzar la $C_{máx}$ ($T_{máx}$) fue de 0,04 días, correspondiente a 0,96 h (intervalo 0,96-4,08 h).

Distribución

No se han realizado estudios de distribución con Leuprorelina GP-Pharm. No obstante, en voluntarios varones sanos, el volumen de distribución medio en estado estacionario de acetato de leuprorelina tras la

administración de una dosis en bolo intravenosa (i.v.) fue de 27 l. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* osciló entre el 43% y el 49%.

Metabolismo o Biotransformación

No se han realizado estudios de metabolismo con Leuprorelina GP-Pharm. No obstante, en voluntarios varones sanos, un bolo de 1,0 mg de acetato de leuprorelina administrado por vía intravenosa puso de manifiesto que el aclaramiento sistémico medio era de 7,6 l/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas según un modelo bicompartimental.

Se espera que la Leuprorelina se metabolice en pequeños péptidos inactivos que pueden ser eliminados o catabolizados.

Eliminación

No se han realizado estudios de eliminación del fármaco con Leuprorelina GP-Pharm. No obstante, tras la administración de acetato de leuprorelina a 3 pacientes, menos del 5% de la dosis se recuperó en forma de compuesto original y metabolito M-I en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática/renal

No se ha determinado la farmacocinética del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad realizados con acetato leuprorelina.

Como cabe esperar por sus propiedades farmacológicas conocidas, los estudios preclínicos demostraron efectos sobre el sistema reproductor, que fueron reversibles. En los estudios de toxicidad para la reproducción, el acetato de leuprorelina no mostró teratogenicidad. No obstante, se observó embriotoxicidad/letalidad en conejos.

Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas con administración subcutánea de acetato de leuprorelina (0,6-4 mg/kg/día) demostraron un aumento relacionado con la dosis de los adenomas hipofisarios. Además se observó un aumento significativo pero no relacionada con la dosis de células de los islotes pancreáticos-adenomas en hembras y de adenomas celulares intersticiales testiculares en machos. La mayor incidencia se observó en el grupo de dosis baja. La administración de acetato de leuprorelina provocó la inhibición del crecimiento de ciertos tumores dependientes de hormonas (tumores prostáticos en ratas macho Noble y Dunning y tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas hembra). No se observaron tales efectos en los estudios de carcinogenicidad realizados en ratones. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Leuprorelina GP-Pharm.

Los estudios con acetato de leuprorelina demostraron que el producto no era mutagénico en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios de mutagenicidad con Leuprorelina GP-Pharm.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes del liofilizado (vial):

Polisorbato 80
Manitol (E-421)
Carmelosa sódica (E-466)
Trietil citrato
Poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLGA)

Excipientes del disolvente (jeringa precargada):

Manitol (E-421)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Acido clorhídrico (para ajuste de pH)
Agua para inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Para la reconstitución del polvo de Leuprorelina GP-Pharm no puede utilizarse ningún otro disolvente estéril que el disolvente que se proporciona para Leuprorelina GP-Pharm.

6.3. Periodo de validez

3 años sin abrir.

Una vez reconstituido con el disolvente, la suspensión debe administrarse inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

El kit comercial incluye:

1. Un (1) vial de vidrio de tipo I que contiene 3,75 mg de acetato de leuprorelina en forma de polvo liofilizado, sellado con un tapón de bromobutilo y un cierre de aluminio con una tapa de plástico desprendible.
2. Una (1) jeringa de vidrio de tipo I precargada que contiene 2 ml de disolvente, sellada con un tapón de elastómero.
3. Un (1) sistema adaptador de policarbonato/HDPE incluyendo una aguja estéril del calibre 20.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones



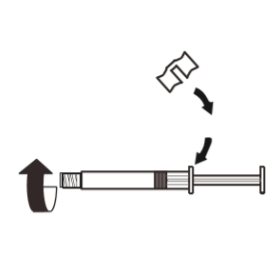

Método de Administración

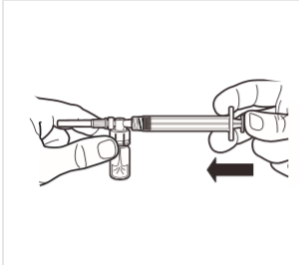
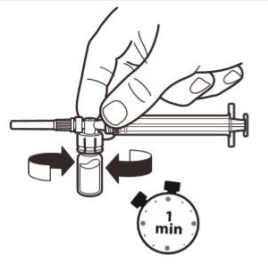
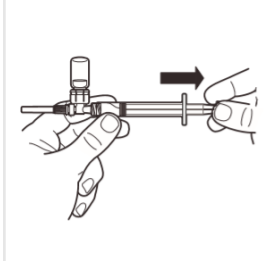
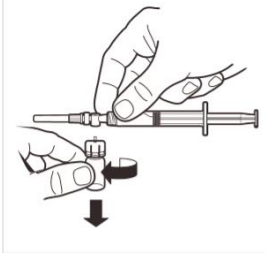

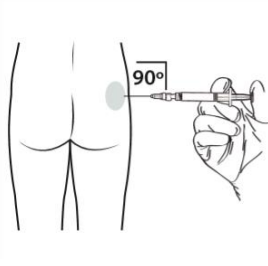
El vial de Leuprorelina GP-Pharm deberá ser reconstituido inmediatamente antes de administrar por inyección intramuscular única. Asegúrese de que se sigue un método aséptico.

La solución reconstituida es una suspensión lechosa de color blanco.

Utilice únicamente el solvente incluido en el kit comercial. No puede utilizarse otro disolvente para la reconstitución de Leuprorelina GP-Pharm.

El producto está destinado a una única inyección. Cualquier resto de suspensión debe ser desechado. Reconstituir Leuprorelina GP-Pharm conforme a las siguientes instrucciones. Leer detenidamente antes de administrar el producto:

<p>1</p> 	<p><u>Retire completamente la tapa de cierre a presión</u> de la parte superior del vial, de modo que el tapón de goma quede al descubierto. Confirme que no quedan partes de la tapa de cierre a presión en el vial.</p>
<p>2</p> 	<p>Coloque el vial en posición vertical sobre una mesa. Quite la cubierta del blíster que contiene el adaptador del vial (MIXJECT). No retire el adaptador del vial del blíster. Coloque firmemente el blíster que contiene el adaptador del vial en la parte superior del vial, perforando el tapón <u>en posición totalmente vertical</u>. Presione suavemente hacia abajo hasta que note que encaja en su posición.</p>
<p>3</p> 	<p>Fije la pieza blanca a la jeringa <u>hasta que note que encaja</u>. <u>Desenrosque</u> el tapón rígido de la jeringa en sentido antihorario. Después, retire el blíster del sistema adaptador MIXJECT.</p>
<p>4</p> 	<p>Conecte la jeringa al sistema adaptador enroscándola en sentido horario en la apertura lateral del sistema adaptador. <u>Para asegurar una conexión hermética, enrosque suavemente la jeringa hasta que se detenga.</u></p>

<p>5</p> 	<p>Mientras mantiene la jeringa y el vial firmemente unidos en posición vertical, empuje lentamente el émbolo de la jeringa para transferir todo el disolvente al vial.</p>
<p>6</p> 	<p>Con la jeringa aún unida al vial, agite suavemente el vial durante un minuto aproximadamente hasta obtener una suspensión lechosa uniforme. Para evitar la separación de la suspensión, realice los siguientes pasos sin detenerse.</p>
<p>7</p> 	<p>Girar el sistema adaptador MIXJECT para que el vial se encuentre en la parte superior. Sujete firmemente el sistema adaptador MIXJECT por la jeringa y tire lentamente del émbolo para transferir el contenido del vial a la jeringa. Parte del producto puede acumularse o quedar depositado en la pared del vial. Esto es normal.</p>
<p>8</p> 	<p>Desconecte la jeringa del sistema adaptador MIXJECT. Para ello sujete firmemente la jeringa y gire el vial en sentido horario (sujetando por el tapón de plástico del sistema adaptador).</p>
<p>9</p> 	<p>Mantenga la jeringa EN POSICIÓN VERTICAL. Con la mano contraria quite el protector de la aguja tirando hacia arriba. Presione un poco el émbolo para expulsar el aire de la jeringa. La jeringa conteniendo el producto está preparada para su <u>administración inmediata.</u></p>
<p>10</p> 	<p>Administre la inyección intramuscular insertando la aguja en un ángulo de 90 grados en glúteo. Asegúrese de que la totalidad del producto sea inyectada. Las zonas de inyección deberían alternarse.</p>

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GP-PHARM , S.A.
Pol. Ind. Els Vinyets –Els Fogars Sector 2
Carretera comarcal 244, km22
08777 Sant Quintí de Mediona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74980

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2024