

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leptoprol Trimestral 5 mg implante en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada implante contiene 5 mg de leuprorelina (como leuprorelina acetato)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante en jeringa precargada.

Stick de forma cilíndrica biodegradable de color blanco a amarillento (10 mm de longitud) en una jeringa precargada.

4. DATOS CLÍNICOS

.

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento paliativo en pacientes con carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente.
- Tratamiento de cáncer de próstata localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia.
- Tratamiento de cáncer de próstata localizado de moderado y alto riesgo en combinación con radioterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento se debe administrar bajo la dirección de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada en terapias tumorales para monitorizar la respuesta al tratamiento a largo plazo.

La dosis recomendada es una dosis individual de 5 mg de Leptoprol trimestral una vez cada 3 meses. Si, en caso excepcional, la fecha de administración se pospone hasta 4 semanas, en la mayoría de los pacientes, el efecto terapéutico no se altera (ver sección 5.2).

Poblaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en población de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis.

Población pediátrica

Leuprorelina está contraindicado en niños y adolescentes, ver sección 4.3.

Leptoprol Trimestral se puede utilizar, en combinación con radioterapia, como tratamiento adyuvante o neoadyuvante de carcinoma de próstata localmente avanzado hormonodependiente así como de carcinoma de próstata localizado de moderado y alto riesgo.

Forma de administración

Leptoprol solo se debe preparar y administrar por profesionales sanitarios que estén familiarizados con estos procedimientos.

Se inyecta un implante por vía subcutánea en la pared abdominal anterior.

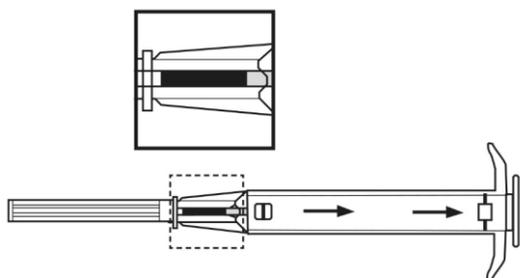
Antes de la inyección, se puede suministrar un anestésico local.

Es recomendable comenzar la administración de un anti-andrógeno como tratamiento adyuvante unos 5 días antes del comienzo del tratamiento con leuprorelina (ver sección 4.4).

Instrucciones de uso:

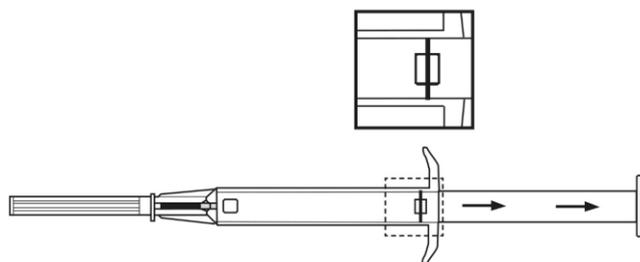
Lea las instrucciones con cuidado, ya que el aplicador proporcionado con este medicamento, puede ser distinto a otros que haya utilizado.

1. Desinfectar el lugar de inyección en la pared anterior abdominal por debajo de la línea del ombligo.
2. Sacar el aplicador de la bolsa estéril y examinar que el implante sea visible en el repositorio (ver área enmarcada). Para verificar, examinar el aplicador a contraluz o agitar suavemente.

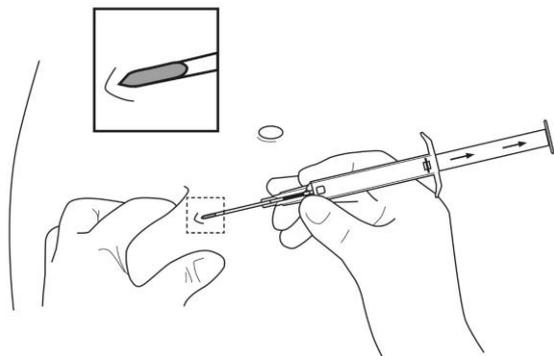


3. Tirar del émbolo del aplicador **completamente hacia atrás hasta que pueda ver una línea completa en la segunda ventana.**

Nota: El émbolo puede ser empujado hacia adelante para inyectar el implante sólo si ha sido llevado previamente **hacia atrás completamente.**

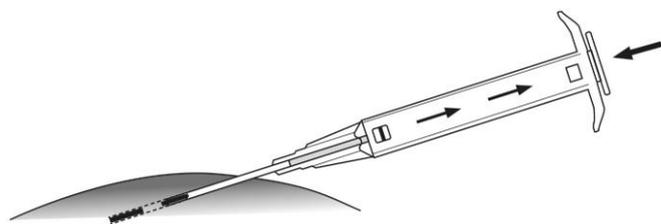


4. Quite el capuchón de la aguja.
5. Sostener el cuerpo principal del aplicador con una mano. Con la otra mano, pellizcar la piel del paciente en la pared abdominal anterior, debajo de la línea del ombligo. Ver ilustración. Con la **abertura de la aguja hacia arriba, inserte toda la aguja.** Haga esto con un ligero ángulo, casi paralelo a la piel en el tejido subcutáneo.

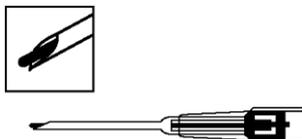


6. **Sacar** el aplicador cuidadosamente, aproximadamente **1 cm hacia atrás**. Esto crea el canal de punción para el implante.

7. Inyectar el implante en el canal de punción empujando el émbolo **completamente** hacia adelante hasta que encaje en su lugar y **se escuche un “clic”**.



8. Retirar la aguja. Para asegurarse de que el implante ha sido inyectado correctamente, examinar que la punta azul claro del émbolo sea visible en la punta de la aguja.



Tanto el antígeno prostático específico (PSA) como los niveles totales de testosterona en suero se deben determinar al inicio y tras 3 meses de uso de Leptoprol Trimestral. El carcinoma prostático es andrógeno sensible cuando las concentraciones de testosterona se encuentran en nivel de castración ($= 0,5 \text{ ng/ml}$) tras 3 meses y los valores de PSA han decrecido. Un descenso marcado y temprano en los valores de PSA (aprox. 80% del valor de referencia) puede ser un indicador de buen pronóstico para una respuesta a largo plazo de retirada de andrógenos. Se recomienda entonces una terapia hormonal ablativa (ej. Leptoprol Trimestral).

Cuando los valores de PSA permanecen sin cambios o aumentan en pacientes con la testosterona suprimida, el carcinoma prostático es andrógeno-no sensible. En estos casos, la continuación de la terapia hormonal ablativa no es adecuada.

Sin embargo, si el paciente ha mostrado una respuesta clínica (por ej.: mejoría en el dolor y síntomas de disuria, reducción del tamaño de la próstata), el resultado se debe considerar como un falso negativo. En estos casos raros, la administración de Leptoprol Trimestral se debe continuar durante otros 3 meses, y analizar nuevamente el valor del PSA; además, el paciente se debe monitorizar estrechamente en relación a sus síntomas clínicos.

El tratamiento de carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente con Leptoprol Trimestral es generalmente un tratamiento a largo plazo.

Se ha demostrado en ensayos clínicos que en carcinoma de próstata localmente avanzado, hormonodependiente, en combinación con radioterapia, se prefiere una duración de la terapia de privación de andrógenos de 3 años en lugar de una duración de 6 meses (consultar sección 5.1). Las pautas clínicas recomiendan una duración de la terapia de privación de andrógenos de 2-3 años en pacientes (T3-T4) que reciben radioterapia.

En el carcinoma de próstata localizado en pacientes con perfil de riesgo moderado, se recomienda la combinación de radioterapia con terapia de privación de andrógenos con agonistas de LHRH durante 4 a 6 meses, mientras que en pacientes con perfil de alto riesgo se recomienda durante 2 a 3 años.

4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- independencia hormonal confirmada del carcinoma,
- Leptoprol trimestral está contraindicado en mujeres y pacientes pediátricos.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes con hipertensión deben ser cuidadosamente monitorizados.

Hay un incremento del riesgo de depresión incidente (la cual puede ser grave) en pacientes que están siendo tratados con agonistas de LHRH, como Leptoprol trimestral. Los pacientes deben ser informados del riesgo y tratados de manera adecuada si aparece algún síntoma.

Se ha observado alergia y reacciones anafilácticas. Esto incluye reacciones locales en el lugar de la inyección y síntomas sistémicos.

Se han observado notificaciones posteriores a la comercialización, de convulsiones en pacientes en tratamiento con leuprorelina acetato, con o sin antecedentes de epilepsia, convulsiones o factores predisponentes.

Tras la castración quirúrgica, Leptoprol trimestral no causa reducciones adicionales de la concentración de testosterona.

Los pacientes con un riesgo de complicaciones neurológicas, metástasis espinal y obstrucción en las vías urinarias deben ser estrechamente monitorizados durante las primeras semanas de tratamiento, en la medida de lo posible debido al aumento a corto plazo de la concentración en suero de testosterona al inicio del tratamiento, que puede intensificar temporalmente ciertos síntomas de la enfermedad,.

Se debe considerar la administración adicional de un anti-andrónico adecuado para la fase inicial del tratamiento, para paliar las posibles secuelas de la oleada inicial de testosterona y el empeoramiento de los síntomas clínicos.

El éxito terapéutico debe ser monitorizado regularmente (pero particularmente si hay alguna evidencia de progresión a pesar del tratamiento adecuado) por medio de exámenes clínicos (examen tacto rectal de la próstata, ultrasonidos, cintigrafía ósea, tomografía computarizada) y analizando fosfatos y/o antígenos específicos prostático específico (PSA) y concentración de testosterona en suero.

El hipogonadismo que ocurre con el tratamiento a largo plazo con análogos de LHRH y/o orquiectomía pueden producir osteoporosis con un mayor riesgo de fractura, el desarrollo de osteoporosis está más marcada tras la orquiectomía, con un incremento en los niveles de cortisol, que tras la administración de análogos de LHRH. En pacientes de alto riesgo la administración adicional de un bifosfonato puede prevenir la desmineralización ósea.

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

En pacientes con historial o factor de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes con tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5), el médico debe evaluar el ratio beneficio riesgo incluido el potencial de Torsades de pointes antes de iniciar el tratamiento con leuprorelina.

Cambios metabólicos

En hombres tratados con agonistas de GnRH se ha informado de casos de hiperglucemia y de aumento del riesgo de desarrollar diabetes. La hiperglucemia puede significar el desarrollo de diabetes mellitus o el empeoramiento del control glucémico en pacientes diabéticos. En los pacientes tratados con un agonista de GnRH debe monitorizarse periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c), y estos pacientes deben gestionarse de acuerdo con la práctica corriente. Los cambios metabólicos asociados con agonistas de GnRH pueden también incluir hígado graso.

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 deberá asesorarse a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves, y monitorizárseles estrechamente para detectar reacciones de este tipo. En el caso de manifestarse signos y síntomas que sugieran estas reacciones, deberá suspenderse de inmediato la leuprorelina y considerarse un tratamiento alternativo (según corresponda).

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 llevado a cabo estudios de interacción.

El uso concomitante de leuprorelina con medicamentos con efecto conocido de prolongación de intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de pointes como los de clase IA (p.ej.: quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej.: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), medicamentos antiarrítmicos, metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc... debe ser cuidadosamente evaluado ya que el tratamiento de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Leptoprol trimestral está indicado sólo para su uso en pacientes masculinos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede alterar la reactividad como su alcance, incluso usado de manera adecuada, puede alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esto es debido a la fatiga que produce en unos pocos pacientes, particularmente al inicio del tratamiento, que incluso puede ser causada por la enfermedad tumoral subyacente.

Esto se aplica, incluso en mayor medida en combinación con alcohol.

4.8. Reacciones adversas

Inicialmente es normal que aparezca un incremento en la concentración de testosterona en suero, lo que puede agravar temporalmente ciertos síntomas de la enfermedad (dolor de huesos o un incremento en el dolor de huesos, obstrucción de las vías urinarias y sus consecuencias, compresión de la espina dorsal, debilidad muscular en las piernas, edema linfático). Este incremento en los síntomas remite espontáneamente interrumpiendo el tratamiento con Leptoprol Trimestral.

Las reacciones adversas pueden aparecer debido a la retirada de las hormonas sexuales.

Tabla de reacciones adversas:

En función de su frecuencia, los acontecimientos adversos se clasifican según la clasificación de sistema de órganos y frecuencia MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muy raros ($< 1/10.000$)

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

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos del sistema Inmunológico			Reacciones alérgicas generales (fiebre, picor, eosinofilia, erupción)	Reacciones anafilácticas		

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito, aumento del apetito		Cambios en el estado del metabolismo o diabético (aumento o disminución de los valores de glucosa en sangre)		
Trastornos psiquiátricos		Cambios de humor, depresión, trastornos del sueño.				
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, parestesia		Vertigo, disgeusia transitoria	Como con otros medicamentos de esta clase de sustancia activa, se han notificado casos muy raros de apoplejía de la pituitaria tras la administración inicial de leuprorelina en pacientes con adenoma de la pituitaria	Convulsiones Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4)

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos cardiacos						Prolongación de intervalo QT (ver sección 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Sofocos			Cambios en la presión sanguínea (hipertensión o hipotensión), trombosis		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Embolia pulmonar		Enfermedad Pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales		Náuseas/vómitos	Diarrea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Piel o mucosa seca, sudoración nocturna	Alopecia		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 huesos	Dolor de articulaciones y/o de espalda, miastenia				Desmineralización ósea (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios		Nicturia, disuria, polaquiuria	Retención urinaria			

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocidas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Reducción en: - o pérdida de - libido y potencia sexual, reducción en el tamaño de los testículos	Ginecomastia	Dolor testicular			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Incremento de la sudoración; reacciones en el lugar de la inyección, ej. enrojecimiento, dolor, edema, picor que se calmó incluso cuando el tratamiento continuó	Fatiga, edema periférico				
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Pérdida de peso, incremento en la LDH, transaminasas (ALT, AST), gamma-GT y fosfatasa alcalina, que puede ser además una manifestación de una enfermedad subyacente				

Se han notificado informes post-marketing de neumonía intersticial principalmente en Japón.

Notas especiales

La respuesta al tratamiento de Leptoprol trimestral puede ser monitorizada midiendo las concentraciones séricas de testosterona, fosfatasa ácida y el antígeno prostático específico (PSA). Los niveles de testosterona incrementan inicialmente al comenzar el tratamiento, pero descienden alrededor de las 2 semanas. Tras 2 a 4 semanas, las concentraciones de testosterona alcanzadas son comparables a aquellas observadas tras la orquiectomía bilateral, permaneciendo constantes durante el periodo completo de tratamiento.

En la fase inicial del tratamiento se pueden dar el aumento transitorio de los niveles de fosfatasa ácida. Tras unas semanas se alcanzan unos niveles normales o casi normales.

En casos raros se han producido abscesos debido a la inyección. En un caso de abscesos por inyección, se observó una absorción inadecuada de leuprorelina de la inyección de depósito, por tanto, se deben controlar los niveles de testosterona en tales casos.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han observado hasta la fecha síntomas de intoxicación.

Incluso cuando se administraron dosis de hasta 20 mg de acetato de leuprorelina al día durante 2 años, como fue el caso en los primeros estudios clínicos, no se observaron nuevos efectos indeseables u otros que difirieran de los que se producen después de la administración diaria de 1 mg o la administración de 11,25 mg durante tres meses.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hormonas y agentes relacionados, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.

Código ATC: L02AE02

Leuprorelina acetato, principio activo de Leptoprol Trimestral, es un análogo sintético natural hipotalámico del “factor de liberación” de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH), que controla la liberación de la hormona gonadotrópica LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona foliculo estimulante) desde el lóbulo anterior de la glándula pituitaria. Esas hormonas en turnos estimulan la síntesis de esteroides sexuales.

A pesar de que fisiológicamente la hormona liberadora de gonadotropina que es liberada de manera pulsátil desde el hipotálamo, la leuprorelina acetato, también conocida como agonista LHRH, bloquea los receptores de la LHRH de la glándula pituitaria continuamente durante un tratamiento a largo plazo, y tras una estimulación a corto plazo inicial causa su inhibición.

Como resultado, hay una supresión reversible de la pituitaria de la liberación de gonadotropina con el consecuente descenso en la concentración de testosterona.

La concentración de testosterona se reduce y en consecuencia, esto influye en el crecimiento del tejido carcinomatoso, que normalmente es estimulada por la dihidrotestosterona, producida por la reducción de la testosterona en las células prostáticas.

La administración continua de leuprorelina acetato conduce a un incremento en el número y/o sensibilidad (también llamada “inhibición”) de los receptores en la glándula pituitaria, y consecuentemente a un descenso en la concentración de LH, FSH y DHT. En el proceso los niveles de testosterona se reducen al nivel de castración.

En ensayos realizados en animales se han demostrado un efecto anti-andrógénico e inhibición del crecimiento del carcinoma de próstata.

De acuerdo con los estudios preclínicos y clínicos, el tratamiento mensual con leuprorelina acetato inhibe la liberación de gonadotropina tras la estimulación inicial.

En hombres, la administración subcutánea de leuprorelina acetato causa un incremento inicial en la LH (hormona luteinizante) y la FSH (hormona foliculo estimulante), caracterizado por un incremento en la concentración de testosterona y dihidrotestosterona.

En casos aislados y debido a que se ha observado en las tres primeras semanas una agravación sintomática de la enfermedad de corta duración, se debe considerar la administración de un adjuvante de antiandrógenos en hombres con cancer de próstata.

Por el contrario, un tratamiento a largo plazo con leuprorelina acetato causa un descenso en la concentración de LH y FSH en todos los pacientes; las concentraciones de andrógenos en hombres son similares a las alcanzadas tras una orquiectomía bilateral. Estos cambios normalmente aparecen de 2 a 3 semanas tras el inicio del tratamiento y se mantienen durante todo el mismo. Por esta razón, la sensibilidad hormonal del carcinoma prostático y el posible valor terapéutico de la orquiectomía pueden ser además investigados con leuprorelina acetato. Si es necesario, la orquiectomía puede ser reemplazada por la administración mensual de leuprorelina acetato. Hasta ahora, ha sido posible mantener los niveles de castración de testosterona tras la administración continuada de leuprorelina acetato durante 5 años.

Eficacia clínica

En un estudio multicéntrico, aleatorizado de fase III con leuprorelina acetato, se evaluaron 263 pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado de los estadios T3-T4 o pT3, N0, M0.

133 pacientes recibieron una combinación de radioterapia con terapia de privación de andrógenos y 130 pacientes, solo terapia de privación de andrógenos con leuprorelina acetato durante 3 años

Según el ASTRO (criterio de Phoenix, la supervivencia libre de progresión durante 5 años fue del 60,9% (64,7%) en el tratamiento de combinación en comparación con el 8,5% (15,4%) en el grupo con tratamiento hormonal como monoterapia ($p = 0,0001$; [$p = 0,0005$]).

Según los criterios ASTRO, el riesgo de progresión fue 3,8 veces mayor en el grupo con tratamiento hormonal como monoterapia (IC 95% [2,17; 6,49]).

La mediana de supervivencia libre de progresión clínica o bioquímica según los criterios ASTRO fue de 641 días (IC 95% [626; 812]) en el grupo con tratamiento hormonal en monoterapia frente a 2.804 días (IC 95% [2.090; -]; $p < 0,0001$) en el grupo con tratamiento combinado.

No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la progresión locorregional (HR 3,6 [IC 95% {1,9; 6,8}; $p < 0,0001$]), progresión metastásica ($p < 0,018$) y supervivencia libre de metástasis ($p = 0,018$) en el grupo de tratamiento combinado frente a la terapia de privación de andrógenos sola.

Se podría demostrar claramente en este ensayo que la combinación de la terapia de privación de andrógenos con radioterapia durante 3 años es superior en comparación con la terapia de privación de andrógenos sola.

Los siguientes ensayos demuestran que el tratamiento combinado con análogos de LHRH también es superior a la radioterapia sola en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado.

En el ensayo aleatorizado RTOG 85-31, se incluyeron 977 pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado en estadio T1-T3 con metástasis en los ganglios linfáticos, avance de la próstata o penetración de cáncer de próstata en las vesículas seminales.

488 pacientes recibieron una combinación de radioterapia con terapia de privación de andrógenos a largo plazo con goserelina, mientras que 489 pacientes recibieron radioterapia sola.

Los resultados muestran claramente que el tratamiento combinado es superior frente a la radioterapia sola. La supervivencia libre de progresión a 10 años fue del 37% frente al 23% ($p < 0,001$); la supervivencia libre de progresión con un valor de PSA $< 1,5$ ng/ml fue del 31% frente al 9%, la recurrencia local se produjo en el 23% frente al 38% ($p < 0,0001$) y la progresión con metástasis se produjo en el 24% frente al 39% ($p < 0,0001$).

La supervivencia global fue del 49% frente al 39% ($p = 0,002$) y la mortalidad específica por enfermedad fue del 16% frente al 22% ($p = 0,0052$).

En el siguiente ensayo clínico se demostró la superioridad de la combinación de radioterapia con terapia de privación de andrógenos con análogos de LHRH en comparación con la radioterapia sola en pacientes con cáncer de próstata localizado con perfil de riesgo moderado.

El ensayo clínico aleatorizado de fase III RTOG 94-08 se realizó en pacientes con cáncer de próstata localizado en estadios T1b, T1c, T2a o T2b y un valor de PSA ≤ 10 ng/ml.

El subgrupo de pacientes con un perfil de riesgo moderado definido por una puntuación de Gleason de 6 en combinación con un valor de PSA que varía de > 10 ng/ml a 20 ng/ml o estadio T2b, incluyó a 524 pacientes en el grupo de terapia de privación de andrógenos a corto plazo durante 4 meses (2 meses antes y 2 meses en combinación con radioterapia) y 544 pacientes en el grupo con radioterapia sola.

En el subgrupo con perfil de riesgo moderado, el grupo que recibió una combinación de radioterapia y terapia de privación de andrógenos con goserelina o leuprorelina acetato fue superior al grupo que recibió radioterapia sola.

La supervivencia global después de 10 años fue del 61% frente al 54% (cociente de riesgo 1,23, IC 95% [1,02-1,49; $p = 0,03$]). La mortalidad específica de la enfermedad fue del 3% frente al 10% (razón de riesgo 2,49, IC del 95% [1,50-4,11; $p = 0,004$]) y la progresión bioquímica fue del 28% frente al 45% (razón de riesgo 1,79, IC 95% [1,45-2,21; $p < 0,001$]).

El uso en pacientes con cáncer de próstata localizado con perfil de alto riesgo se basa en ensayos clínicos publicados para radioterapia en combinación con agonistas de LHRH, incluido leuprorelina acetato.

Se han publicado datos clínicos en cinco ensayos clínicos que muestran claramente la ventaja de la combinación de radioterapia con agonistas de LHRH (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 y D'Amico et al., JAMA 2004). No fue posible una clara diferenciación de la población de estudio entre las indicaciones de cáncer de próstata localmente avanzado y el carcinoma de próstata localizado con perfil de alto riesgo.

Se ha demostrado en datos clínicos que la radioterapia seguida de 3 años de terapia de privación de andrógenos debería preferirse frente a la radioterapia seguida de 6 meses de terapia de privación de andrógenos.

La duración de la terapia de privación de andrógenos de 2-3 años en pacientes con estadios T3 a T4 se recomienda en las guías clínicas.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, se ha demostrado el beneficio de agentes adicionales como inhibidores de la síntesis de andrógenos (p. ej., acetato de abiraterona), antiandrógenos (p. ej., enzalutamida), taxanos (p. ej., docetaxel o paclitaxel) o agentes para la radioterapia (p. Ej., Radio-223) además de agonistas de la LHRH como leuprorelina acetato.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El principio activo leuprorelina acetato es continuamente liberado desde el polímero del ácido poliláctico durante un periodo de hasta 182 días (26 semanas) tras la inyección del implante biodegradable de Leptoprol Trimestral . El polímero es absorbido del mismo modo que el material quirúrgico de sutura.

Dentro de las 2 horas tras la aplicación una dosis individual subcutánea de Leptoprol Trimestral se han medido picos de 5216 pg/ml (5,2 ng/ml) en los niveles de leuprorelina en suero.

Los AUC durante los 3 meses de tratamiento con Leptoprol Trimestral fue de 32,4 ng/ml*d. Se detectaron niveles de presencia en suero hasta 182 días (26 semanas) tras la administración.

El volumen de distribución de leuprorelina es de 36 litros en hombres; la eliminación total es de 139.6 ml/min.

En pacientes con un deterioro en la función hepática o renal, los niveles de leuprorelina estuvieron en niveles de los vistos en pacientes con hígado o riñones sanos. En algunos pacientes con fallo renal crónico, se detectaron niveles altos de leuprorelina en suero. Sin embargo, esta observación no parece ser de relevancia clínica.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios preclínicos en Leptoprol Trimestral han mostrado efectos en los órganos reproductores, los cuales son esperados dentro de las propiedades farmacológicas conocidas de leuprorelina.

Carcinogenicidad

En ratas, se observó un incremento dependiente de la dosis en los adenomas de la pituitaria tras una inyección subcutánea de una dosis de 0,6 – 4 mg/kg/día durante 12 y 24 meses. Este efecto no se observó en ratones durante 24 meses.

Mutagenicidad

Los estudios *in vivo* e *in vitro* de leuprorelina acetato para la detección de mutaciones genéticas y cromosómicas no mostraron evidencia de alguna mutación potencial.

Toxicidad para la reproducción

En estudios de toxicidad para la reproducción realizados en conejos, se observó un incremento de la mortalidad y la reducción del peso en fetos. Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencias esperadas del efecto farmacodinámico del principio activo.

Tolerancia local

Estudios no clínicos realizados en perros y conejos revelaron una buena tolerancia local de leuprorelina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido poliláctico.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Jeringas de plástico precargadas de policarbonato con un émbolo de un copolímero de acrilonitrilo-butadieno-estireno y una aguja en una bolsa sellada de polietileno tereftalato/aluminio/PE.

Tamaño de envases:

1x1 implante con 5 mg de leuprorelina (como leuprorelina acetato)

2x1 implantes con 5 mg de leuprorelina (como leuprorelina acetato)

3x1 implantes con 5 mg de leuprorelina (como leuprorelina acetato)

5x1 implantes con 5 mg de leuprorelina (como leuprorelina acetato)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Leptoprol Trimestral 5 mg implante en jeringa precargada, N° de Registro: 79.581

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

Fecha de la primera autorización: 27/02/2015

Fecha de la última revalidación: 13/10/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

Puede acceder a información detallada y actualizada sobre cómo administrar este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR incluido en el cartón. También puede acceder a esta información en la siguiente dirección de internet: www.cima.aemps.es/info/79581.