

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Leuprorelina GP-Pharm Depot Trimestral 22,5 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 22,5 mg de acetato de leuprorelina (equivalente a 21,42 mg de base libre de leuprorelina). 1ml de suspensión reconstituida contiene 11,25 mg de acetato de leuprorelina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Polvo: polvo blanco o casi blanco.

Disolvente: solución transparente, incolora y libre de partículas (pH 5.0 – 7.0).

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Leuprorelina GP-Pharm está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormonodependiente.

Leuprorelina GP-Pharm está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado hormonodependiente, en combinación con radioterapia.

Leuprorelina GP-Pharm está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata localizado hormonodependiente en pacientes de riesgo intermedio o alto, en combinación con radioterapia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis habitual recomendada de Leuprorelina GP-Pharm es de 22,5 mg en forma de una inyección depot trimestral y administrada como una única inyección intramuscular cada tres meses.

La dosis de Leuprorelina GP-Pharm 22,5 mg que permite la liberación continua de acetato de leuprorelina durante tres meses está incorporada a una formulación de liberación prolongada. El polvo liofilizado debe reconstituirse y administrarse en forma de inyección intramuscular cada tres meses. 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.

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 igual o inferior a 0,5 ng/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 período de tratamiento, si bien generalmente este nivel retorna a los valores normales o casi normales en la cuarta semana de tratamiento.

### Duración del tratamiento

Como norma, el tratamiento del cáncer de próstata avanzado con Leuprorelina GP-Pharm implica un tratamiento prolongado, por lo que no debe interrumpirse cuando se produce remisión o mejoría.

Ensayos clínicos han demostrado 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. Las guías de práctica clínica recomiendan una duración de terapia de privación de andrógenos de 2-3 años en pacientes con cáncer de próstata hormonodependiente localmente avanzado o localizado con un perfil de riesgo alto.

En pacientes con carcinoma de próstata localizado con un perfil de riesgo intermedio, se recomienda la combinación de radioterapia con terapia de privación de andrógenos con agonistas de la LHRH durante 4 a 6 meses.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Leuprorelina GP-Pharm en pacientes pediátricos. Por tanto, el uso de Leuprorelina GP-Pharm no está recomendado en niños o adolescentes hasta que se disponga de datos de eficacia y seguridad.

#### *Insuficiencia renal/hepática*

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

#### *Población de edad avanzada*

En el ensayo clínico de Leuprorelina GP-Pharm de 22,5 mg, la media de edad de los pacientes estudiados fue de  $71,0 \pm 9,02$  años. Por tanto, la ficha técnica refleja la farmacocinética, eficacia y seguridad de Leuprorelina GP-Pharm en esta población.

#### 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.

Orquiectomía previa.

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

Leuprorelina GP-Pharm no está indicado para uso en mujeres.

Leuprorelina GP-Pharm no está indicado para uso en pacientes pediátricos.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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 con el tratamiento (ver **sección 4.8**). 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.

El tratamiento deberá ser suspendido inmediatamente si el paciente desarrolla cualquier signo o síntoma de anafilaxis/reacción anafiláctica (disnea, asma, rinitis, edema angioneurótico o de 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 leuprolide deberán ser estrechamente monitorizados y no se les debe volver a administrar Leuprorelina GP-Pharm.

En pacientes tratados con acetato de leuprorelina, se han observado casos aislados de obstrucción uretral (con o sin hematuria) y compresión medular o lesiones vertebrales metastásicas, que puedan contribuir a la aparición de parálisis con o sin complicaciones mortales. Los pacientes con riesgo de obstrucción uretral, 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.

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

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 período 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 (ver **sección 4.8**).

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

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 en 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 elevado riesgo 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 un aumento del tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con acetato de leuprorelina. El acetato de leuprorelina debe usarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos de coagulación, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes.

Se han descrito convulsiones con la administración de acetato de leuprorelina. Estos casos se han observado en pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cardiovasculares, 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.

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

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

El tratamiento de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT.

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de la 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 Torsade de Pointes antes de iniciar el tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm.

#### 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).

### **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), medicamentos antiarrítmicos, 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 no está indicado para uso en mujeres embarazadas.

La inyección de acetato de leuprorelina puede causar daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas.

Por tanto, existe la posibilidad de aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo.

#### Lactancia

Leuprorelina GP-Pharm no debe usarse en mujeres lactantes

#### Fertilidad

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3)

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios específicos de los efectos de Leuprorelina GP-Pharm en relación a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada a causa de alteraciones visuales y mareos.

### **4.8. Reacciones adversas**

El perfil de seguridad de Leuprorelina GP-Pharm se basa en los resultados de un ensayo clínico de fase III en el que pacientes con cáncer de próstata recibieron tratamiento con dos dosis secuenciales intramusculares de Leuprorelina GP-Pharm con un intervalo de 3 meses y fueron sometidos a seguimiento durante un total de 6 meses. La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento descrito fueron los acontecimientos habituales asociados a la acción farmacológica del acetato de leuprorelina y asociados al tratamiento de supresión de testosterona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Leuprorelina GP-Pharm son sofocos (acaloramiento), fatiga, astenia, hiperhidrosis, náuseas y dolor óseo.

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:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ).

**Tabla 1. Número y frecuencia de RAF durante el tratamiento con Leuprorelina GP-Pharm Depot Trimestral 22,5mg.**

| <b>Categoría</b>                                    |                     |
|-----------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Clasificación por órganos y sistemas</b>         |                     |
| <i>Frecuencia:</i>                                  | Término preferente  |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> |                     |
| <i>Frecuentes:</i>                                  | Apetito disminuido  |
| <i>Poco frecuentes:</i>                             | Hipercolesterolemia |

|                                                               |                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                               |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Insomnio, Libido disminuida. Uso a largo plazo: Cambios del estado de ánimo, depresión.                                         |
| <i>Poco frecuentes:</i>                                       | Trastorno del sueño, trastorno emocional, ansiedad, reacción de ira. Uso a corto plazo: Cambios del estado de ánimo, depresión. |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                        |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Mareo                                                                                                                           |
| <i>Poco frecuentes:</i>                                       | Disgeusia, hormigueo, cefalea, letargia                                                                                         |
| <i>Frecuencia</i>                                             | Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4)                                                    |
| <i>Desconocida:</i>                                           |                                                                                                                                 |
| <b>Trastornos oculares</b>                                    |                                                                                                                                 |
| <i>Poco frecuentes:</i>                                       | Visión borrosa                                                                                                                  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>    |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Pleuresía                                                                                                                       |
| <i>No conocida:</i>                                           | Neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial.                                                                                   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                    |                                                                                                                                 |
| <i>Poco frecuentes:</i>                                       | Acúfenos                                                                                                                        |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                  |                                                                                                                                 |
| <i>Muy frecuentes:</i>                                        | Acaloramiento                                                                                                                   |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Rubefacción                                                                                                                     |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                          |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Náuseas, diarrea                                                                                                                |
| <i>Poco frecuentes:</i>                                       | Dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento.                                                                           |
| <b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>           |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Hiperhidrosis, prurito, sudor frío                                                                                              |
| <i>Poco frecuente:</i>                                        | Pápula, erupción, prurito generalizado, sudores nocturnos.                                                                      |
| <i>Frecuencia</i>                                             | Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) (ver                                                         |
| <i>desconocida:</i>                                           | sección 4.4), erupción cutánea tóxica, eritema multiforme.                                                                      |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b> |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Dolor óseo, artralgia                                                                                                           |
| <i>Poco frecuente:</i>                                        | Dolor de espalda, dolor musculoesquelético, Cervicalgia .                                                                       |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                         |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuente:</i>                                             | Polaquiuria, nicturia, Dolor en tracto urinario, flujo de orina disminuido.                                                     |
| <b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>        |                                                                                                                                 |
| <i>Frecuentes:</i>                                            | Disfunción eréctil                                                                                                              |
| <i>Poco frecuente:</i>                                        | Dolor de pezón, dolor pélvico, atrofia testicular, trastorno testicular.                                                        |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Frecuentes:</i>                                                       | Fatiga, astenia, dolor, reacciones adversas locales (ver <b>tabla 2</b> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Poco frecuente:</i>                                                   | Sensación de calor, hiperhidrosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Investigaciones</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Frecuentes:</i>                                                       | Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada, Triglicéridos elevados en sangre, Creatinfosfoquinasa en sangre elevada, Glucosa elevada en sangre.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Investigaciones</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Poco frecuentes:</i>                                                  | Calcio elevado en sangre, Creatinina elevada en sangre, Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre, Potasio disminuido en sangre, Potasio elevado en sangre, Urea elevada en sangre, Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver sección 4.4 y 4.5), Intervalo QT del electrocardiograma acortado, Inversión de la onda T del electrocardiograma, Glutamilttransferasa gamma elevada, Tasa de filtración glomerular disminuida, Hematocrito disminuido, Prueba hematológica anormal, Hemoglobina disminuida, Volumen globular medio aumentado, Recuento disminuido de hematíes, Volumen residual de orina aumentado |

En términos de intensidad, el 84,7% de todos los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento fueron leves o moderados. El AA más común fueron sofocos (77,3%), el 57,7% de los cuales fueron descritos como leves y el 17,2% como moderados. Cinco casos de sofocos (3.1%) fueron descritos como severos.

Se describieron un total de 38 reacciones adversas locales (RAL) en la zona de inyección por 24 pacientes (14.7%) durante el estudio.

Las reacciones adversas locales tras la administración de Leuprorelina GP-Pharm Depot Trimestral 22.5 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, eritema en la zona de inyección e induración de la zona de inyección. Las reacciones poco frecuentes fueron molestia en la zona de inyección, urticaria en la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, dolor en el lugar de punción vascular, artralgia, dolor musculoesquelético y hemorragia en la zona de inyección (**Tabla 2**)

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

| <b>COS Principal*</b>                                                                        | <b>Pacientes con RAL relacionadas</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Termino Preferente: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | <b>%</b>                              |
| <i>Muy frecuentes</i>                                                                        |                                       |
| Dolor en la zona de inyección                                                                | 10.4                                  |
| <i>Frecuentes</i>                                                                            |                                       |
| Eritema en la zona de inyección                                                              | 3.1                                   |
| Induración de la zona de inyección                                                           | 2.5                                   |
| <i>Poco frecuente</i>                                                                        |                                       |
| Molestia en la zona de inyección                                                             | 0.6                                   |
| Urticaria en la zona de inyección                                                            | 0.6                                   |
| Calor en el lugar de inyección                                                               | 0.6                                   |
| Hemorragia en la zona de inyección                                                           | 0.6                                   |
| Artralgia                                                                                    | 0.6                                   |
| Dolor musculoesquelético                                                                     | 0.6                                   |
| Dolor en el lugar de punción vascular                                                        | 0.6                                   |

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

Estos acontecimientos fueron todos descritos como no graves y leves o moderados en severidad. Ningún paciente abandonó el tratamiento a causa de acontecimientos adversos locales.

#### Otros acontecimientos adversos que han sido reportados en general con el tratamiento de acetato de leuprorelina

Edema periférico, embolia pulmonar, palpitaciones, mialgia, pérdida de fuerza muscular, escalofríos, vértigo periférico, erupción, amnesia, alteración visual y alteraciones en la sensibilidad de la piel. Raramente se han comunicado casos de infarto por adenomas hipofisarios preexistente tras la administración de agonistas LHRH de larga y corta acción. Se han comunicado casos raros de trombocitopenia y leucopenia. Se han comunicado cambios en la tolerancia a la glucosa.

#### Cambios en la densidad ósea

En la literatura médica se ha descrito densidad ósea disminuida en varones que habían sido orquiectomizados o que habían sido tratados con análogos LHRH. Puede esperarse que el tratamiento prolongado con leuprorelina revele signos crecientes de osteoporosis. En relación con el mayor riesgo de facturas debidas a osteoporosis (ver la **sección 4.4**).

### Exacerbación de los signos y síntomas de la enfermedad

El tratamiento con acetato de leuprorelina puede dar lugar a una exacerbación de los signos y síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas. En el caso de que afecciones como las metástasis vertebrales y/o la obstrucción del tracto urinario o la hematuria empeorasen, podrían surgir problemas neurológicos como astenia y/o parestesia de las extremidades inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (ver la **sección 4.4**).

### 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](http://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 1mg/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 el paciente y el tratamiento será sintomático y de soporte.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacéutico: 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 incompleta inactivación por enzimas proteolíticas 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.

#### 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), causando un aumento agudo de los niveles de testosterona y dihidrotestosterona. Sin embargo, en un plazo de cinco a ocho días tras su administración, los análogos de la LHRH producen la desensibilización del complejo del receptor de LHRH y/o la regulación negativa de la hipófisis anterior. A causa del menor número de receptores en la superficie celular, la estimulación celular se reduce y se sintetiza y segrega una menor cantidad de gonadotropinas. Finalmente, tras varias semanas de tratamiento con el agonista de la LHRH, la secreción de LH y FSH se suprime por completo. Como consecuencia de ello, las células de Leydig de los testículos dejan de producir testosterona, y la concentración sérica de testosterona disminuye hasta niveles de castración (menos de 0,5 ng/ml) en un plazo de dos a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento.

#### Eficacia clínica y seguridad

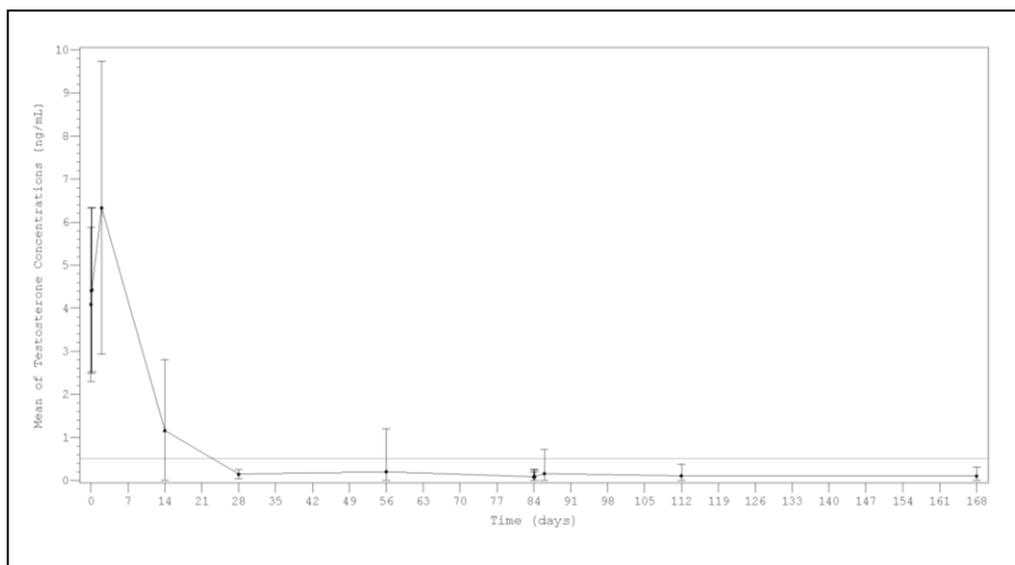
En un estudio clínico abierto, multicéntrico y de dosis múltiple con Leuprorelina GP-Pharm Depot Trimestral 22.5 mg, se reclutó a 163 pacientes con cáncer de próstata. El objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de Leuprorelina GP-Pharm Depot Trimestral cuando se administra a pacientes con cáncer de próstata que podrían beneficiarse de la terapia de privación de andrógenos. Leuprorelina GP-Pharm se administró por vía intramuscular en 2 dosis con un intervalo de 3 meses.

Los niveles de testosterona se analizaron en diferentes días durante 168 días. El muestreo de testosterona se realizó en los días: 0 (1 y 4 horas), 2, 14, 28, 56, 84 pre-dosis, 84 (1 y 4 horas), 86, 112 y 168. El criterio de valoración principal se definió como valores de testosterona  $\leq 0.5$  ng/mL y sin datos incompletos en los días 28, 84 y 168. Para cada paciente, si los niveles de testosterona eran superiores a 0,5 ng/mL o si había datos incompletos en los días clave (28, 84 y 168), el paciente se clasificó como fallido, salvo que la falta de datos se debiera a un acontecimiento como la muerte sin relación al estudio del medicamento. Específicamente, si en cualquier de los días clave (28, 84 y 168) había una falta de datos debido a un AA relacionado con el estudio del fármaco, el paciente era clasificado como fallido.

Después de la primera administración los niveles medios de testosterona aumentaron de niveles basales ( $4,09 \pm 1,79$  ng/mL) a un nivel pico ( $C_{max}$ ) de  $6,33 \pm 3,40$  ng/mL al segundo día. Después de alcanzar su valor máximo, los niveles de testosterona cayeron y un 98.8% (159/161) de los pacientes evaluables alcanzaron la castración médica en el día 28 (definida como niveles de testosterona inferiores a 0,5 ng/mL). Además, en este momento, un 77,0% de los pacientes alcanzaron un criterio más exigente en los niveles de

testosterona  $\leq 0,2$  ng/mL (Figura 1). En el día 168, un 99,4% de los pacientes evaluables (150/151) presentaron unos niveles de testosterona por debajo de 0,5 ng/mL y un 90,7% por debajo de  $\leq 0,2$  ng/mL. Teniendo en cuenta el criterio primario de valoración descrito anteriormente el porcentaje de pacientes que mantuvieron la castración durante el estudio fue del 98,1% (158/161).

**Figura 1. Media ( $\pm$ DE) de la concentración plasmática de testosterona durante el tratamiento con 2 inyecciones i.m. secuenciales de Leuprorelina GP-Pharm Depot Trimestral 22,5 mg con un intervalo de 3 meses.**



Los resultados del análisis de sensibilidad llevado a cabo considerando escapes de testosterona y datos incompletos como pacientes fallidos, mostraron tasas de castración de alrededor de un 92% a cada punto clave (día 28: 97,5% (157/161); día 56, 93,2% (150/161); día 84<sub>predose</sub>, 96,9% (156/161); día 84<sub>1hora post-dosis</sub>, 91,9% (148/161); día 84<sub>4horas post-dosis</sub>, 91,9% (148/161); día 86, 93,8% (151/161); día 112, 92,5% (149/161) y día 168, 93,2% (150/161)).

La frecuencia de escapes justo después de una segunda administración fue del 6,8% (11/161) y la frecuencia de escapes fue del 6,2% (10/161). Ninguno de los escapes transitorios estuvo asociado al aumento de LH, síntomas clínicos o incremento de PSA.

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.

Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron la determinación de las concentraciones séricas de LH, FSH y PSA. En el día 14 después de la primera inyección con 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, como era de esperar, se observó una amplia variación interindividual en las concentraciones de PSA durante todo el estudio.

El ensayo RTOG 85-31 demuestra que la terapia combinada con análogos de la LHRH es superior a la radioterapia sola en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado. En este ensayo 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 del 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 la terapia combinada 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% ( $p = 0,0052$ ).

Cinco ensayos clínicos (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 y D'Amico et al., JAMA 2004) han demostrado claramente la ventaja de la combinación de radioterapia con agonistas de la LHRH, incluyendo leuprorelina acetato, en pacientes con cáncer de próstata localizado con un perfil de riesgo alto. En estos estudios no fue posible realizar una diferenciación clara de la población de estudio entre las indicaciones de cáncer de próstata localmente avanzado y carcinoma de próstata localizado con un perfil de alto riesgo.

El estudio RTOG 94-08 demuestra la superioridad de la combinación de radioterapia con terapia de privación de andrógenos con análogos de la LHRH en comparación con la radioterapia sola en pacientes con cáncer de próstata localizado con un perfil de riesgo intermedio. Este ensayo clínico aleatorizado de fase III se realizó en pacientes con cáncer de próstata localizado en estadios T1b, T1c, T2a o T2b y con un valor de PSA  $\leq 10$  ng/ml. El subgrupo de pacientes con un perfil de riesgo intermedio (definido por una puntuación Gleason de 6 en combinación con un valor de PSA entre  $> 10$  ng/ml hasta 20 ng/ml o estadio T2b) incluyó un grupo de 524 pacientes que recibió terapia de privación de andrógenos a corto plazo (con leuprorelina acetato o goserelina) durante 4 meses (2 meses antes y 2 meses después en combinación con radioterapia) y un grupo de 544 pacientes que recibieron radioterapia sola. El grupo que recibió la combinación de radioterapia con la terapia de privación de andrógenos fue superior al grupo que recibió la radioterapia sola. La supervivencia global después de 10 años fue del 61% frente al 54% (cociente de riesgo 1,23, 95% CI [1,02-1,49;  $p = 0,03$ ]). La mortalidad específica por enfermedad fue del 3% frente al

10% (cociente de riesgo 2,49, 95% CI [1,50-4,11;  $p = 0,004$ ]) y la progresión bioquímica fue del 28% frente al 45% (cociente de riesgo 1,79, 95% CI [1,45-2,21;  $p < 0,001$ ]).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tras la administración de 2 inyecciones de Leuprorelina GP-Pharm con un intervalo de 3 meses en una muestra de pacientes de cáncer de próstata (N=30), la máxima concentración plasmática de acetato de leuprorelina fue similar en los 2 ciclos. Después de la primera administración (días 0-84), la  $C_{max}$  fue de  $46,79 \pm 18,008$  ng/mL. La mediana de tiempo hasta alcanzar la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) fue de 0,07 días, correspondiente a 1,68h (intervalo 1,008 – 4,008h).

### 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 intravenoso (i.v.) de 1,0 mg fue de 27 L. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* osciló entre el 43% y el 49%.

### Eliminación

No se han realizado estudios de eliminación del fármaco con Leuprorelina GP-Pharm.

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

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.

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(ácido láctico) (PLA)

#### Excipientes del disolvente (jeringa precargada):

Manitol (E-421)

Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Ácido clorhídrico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

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

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.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

El kit comercial incluye:

1. Un (1) vial de vidrio de tipo I que contiene 22,5 mg de acetato de leuprorelina en forma de polvo liofilizado, sellado con un tapón de elastómero y un cierre desprendible de aluminio con plástico.
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 (1) aguja estéril del calibre 20 G.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Método de administración

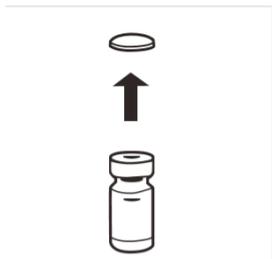
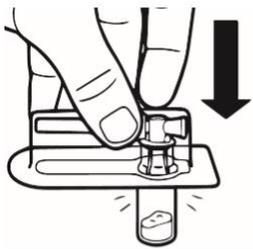
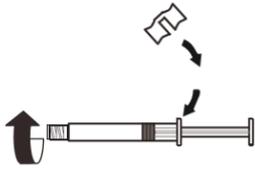
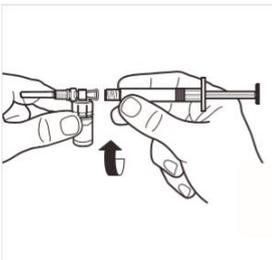
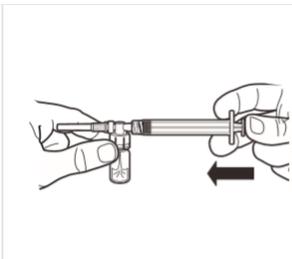
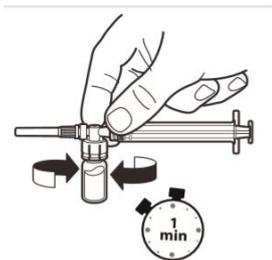
El vial de Leuprorelina GP-Pharm deberá ser reconstituido inmediatamente antes de administrar por inyección intramuscular única. Asegúrese de que se sigue un método aséptico.

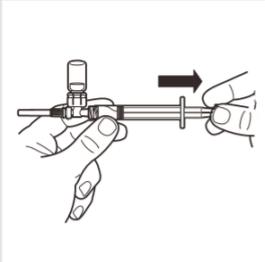
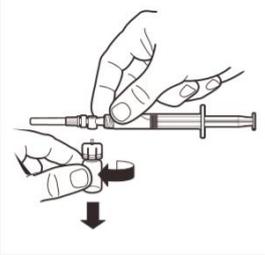
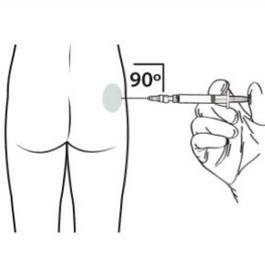
El producto reconstituido es una suspensión lechosa de color blanco.

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

El producto está destinado a una única inyección. Cualquier resto de suspensión debe de ser desechado.

Reconstituir Leuprorelina GP-Pharm Depot Trimestral conforme a las siguientes instrucciones. Leer detenidamente antes de administrar el producto:

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1</p>    | <p>Retire por completo la tapa de cierre a presión 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). <b>No retire el adaptador del vial del blíster.</b> Coloque firmemente el blíster que <u>contiene el adaptador del vial</u> en la parte superior del vial, <b>perforando el tapón en posición totalmente vertical.</b> Presione suavemente hacia abajo <b>hasta que note que encaja en su posición.</b></p> |
| <p>3</p>   | <p>Fije la pieza blanca a la jeringa <b>hasta que note que encaja.</b> <b>Desenrosque el tapón rígido de la jeringa en sentido antihorario.</b> Después, <b>retire el blíster del sistema adaptador MIXJECT.</b></p>                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>4</p>  | <p>Conecte la jeringa al sistema adaptador enroscándola en sentido horario en la apertura lateral del sistema adaptador. <b>Para asegurar una conexión hermética, enrosque suavemente la jeringa hasta que se detenga.</b></p>                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>5</p>  | <p>Mientras mantiene la jeringa y el vial firmemente unidos en posición vertical, empuje lentamente el émbolo de la jeringa <b>para transferir todo el disolvente al vial.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>6</p>  | <p>Con la jeringa aún unida al vial, <b>agite suavemente el vial durante un minuto aproximadamente hasta obtener una suspensión lechosa uniforme.</b> Para evitar la separación de la suspensión, <b>realice los siguientes pasos sin detenerse.</b></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.<br/><b>Parte del producto puede acumularse o quedar depositado en la pared del vial. Esto es normal.</b></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. <b>La jeringa conteniendo el producto</b> está preparada para su <b>administración inmediata</b>.</p>                                                         |
| <p>10</p>  | <p>Administre la inyección intramuscular insertando la aguja en un ángulo de 90 grados en glúteo. <b>Asegúrese</b> de que <b>la totalidad del producto sea inyectada</b>. 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 (Barcelona)

España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83376

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

02/04/2019

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2025