

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Procrin Mensual 3,75 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada con polvo para suspensión inyectable contiene 3,75 mg de acetato de leuprorelina, equivalente a 3,57 mg de leuprorelina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Procrin Mensual está indicado en el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente.

Procrin mensual también está indicado para el tratamiento del carcinoma de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia. Ver sección 5.1.

#### En niños

Procrin mensual también está indicado en el tratamiento de la pubertad precoz central, diagnosticada clínicamente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los nueve años en niñas y de los diez en niños.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Cáncer de próstata:

La dosis recomendada de Procrin Mensual es de 3,75 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez al mes.

Procrin Mensual debe ser administrado bajo supervisión médica.

El lugar de administración de las inyecciones debe cambiarse periódicamente.

El tratamiento no se debe suspender al observar una remisión o mejora de la respuesta terapéutica.

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

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones actuales.

#### Población pediátrica

El tratamiento de niños con acetato de leuprorelina debe realizarse bajo la supervisión de un pediatra endocrinólogo.

El esquema de dosificación debe ajustarse individualmente.

La dosis de inicio depende del peso.

Niños con peso  $\geq 20$  kg

La dosis recomendada de acetato de leuprorelina (3,75 mg) es de 1 ml de suspensión conteniendo 44,1 mg de microesferas de liberación sostenida en 1 ml de diluyente, en una única inyección subcutánea una vez al mes.

Niños con peso  $\leq 20$  kg

En estos casos, debe administrarse la siguiente dosis de acuerdo con la actividad clínica de la pubertad precoz central:

0,5 ml (1,88 mg de acetato de leuprorelina) en una única inyección subcutánea una vez al mes. Debe desecharse el resto de la suspensión. Debe realizarse un seguimiento del aumento de peso del niño.

Dependiendo de la progresión de la pubertad precoz central puede ser necesario el aumento de dosis si se observa una supresión inadecuada (pruebas clínicas, p.ej. metrorragia, supresión inadecuada de gonadotropina en el test LHRH). La dosis mínima mensual efectiva a administrar debe determinarse en función del test LHRH).

Cuando se administran intramuscularmente dosis mayores de acetato de leuprorelina que las recomendadas, se ha observado la aparición frecuente de abscesos estériles en el lugar de inyección. Por ello, en estos casos, el medicamento debe administrarse de forma subcutánea (ver sección 4.4).

Se recomienda usar el mínimo volumen posible en las inyecciones en niños para reducir los problemas relacionados con la inyección intramuscular/subcutánea.

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

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

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

*Nota:*

Para evitar la recurrencia de síntomas de pubertad precoz, el periodo de administración debe ser de  $30 \pm 2$  días.

Ajuste de la dosis en poblaciones de pacientes específicas:

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

Forma de administración

**Procrin Mensual solo se debe preparar, reconstituir y administrar por profesionales sanitarios que estén familiarizados con estos procedimientos.**

1. Para preparar la inyección, atornillar el émbolo blanco dentro de la parte final del tapón hasta que este último empiece a girar.

2. Sostenga la jeringa verticalmente. Libere el diluyente empujando lentamente (6 a 8 segundos) el émbolo hasta que la parte inicial del tapón llegue a la línea azul en la mitad del cilindro de la jeringa.
3. Mantenga la jeringa verticalmente. Sutilmente mezcle las microesferas (partículas) completamente, hasta formar una suspensión uniforme. La suspensión será lechosa.
4. Mantenga la jeringa verticalmente. Avance el émbolo para sacar el aire de la jeringa.
5. Inyecte el contenido total de la jeringa subcutáneamente, una vez se ha reconstituido el acetato de leuprorelina debe ser mezclado y usado inmediatamente.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En pacientes que hayan sido sometidos previamente a orquiectomía.

Como tratamiento único en pacientes con cáncer de próstata con compresión de la médula espinal o evidencia de metástasis espinal (ver sección 4.4)

En niñas con pubertad precoz central:

- Embarazo y lactancia
- Sangrado vaginal no diagnosticado

Se han descrito casos aislados de anafilaxia con la formulación Mensual (Semestral o Trimestral)\* de acetato de leuprorelina.

*\*depende de la formulación*

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La respuesta al acetato de leuprorelina debe ser monitorizada midiendo los niveles plasmáticos de testosterona así como de antígeno específico prostático. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron sobre los niveles basales en la primera semana, descendiendo a los valores basales o por debajo de estos en la segunda semana de tratamiento. Los niveles de castración se alcanzaron entre las dos y cuatro semanas y una vez alcanzados se mantuvieron durante el tiempo que el paciente recibió el tratamiento.

En casos aislados se han observado signos y síntomas de empeoramiento durante las primeras semanas de tratamiento con análogos a la LH-RH. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la aparición de parálisis, con o sin complicaciones.

Se debe considerar la administración adicional de un antiandrógeno apropiado comenzando 3 días antes del tratamiento con leuprorelina y continuando durante las dos o tres primeras semanas de tratamiento. Se ha descrito que previene las secuelas de un aumento inicial de la testosterona sérica.

Una proporción de pacientes presentará tumores no sensibles a la manipulación hormonal. La ausencia de mejoría clínica pese a una supresión adecuada de testosterona, es una señal de esta condición, para la que un tratamiento adicional con Leuprorelina no supondría ningún beneficio.

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

Durante la vigilancia post-autorización, raramente se han comunicado casos de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico derivado del infarto de la hipófisis) tras la administración de análogos LHRH, ocurriendo la mayoría dentro de las 2 semanas siguientes a la primera dosis, y algunos dentro de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se ha presentado como cefalea súbita, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental, y algunas veces colapso cardiovascular. Se requiere actuación médica inmediata.

Tal y como ocurre con otros análogos LH-RH, se observan casos aislados de obstrucción de uretra y compresión de médula espinal, que pueden contribuir a una parálisis, con o sin complicaciones graves. En los pacientes con factores de riesgo, el médico puede considerar iniciar el tratamiento con una inyección diaria de acetato de leuprorelina, durante las primeras dos semanas para facilitar la retirada del tratamiento si fuese necesario.

Los pacientes con metástasis vertebrales y/o cerebrales, así como los pacientes con obstrucción del tracto urinario deberán ser monitorizados estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento.

En la literatura médica se ha descrito la disminución de la densidad ósea en varones que habían sido orquiectomizados o tratados con análogos LHRH (ver sección 4.8).

La terapia antiandrogénica aumenta significativamente el riesgo de fracturas debidas a osteoporosis. El riesgo de fracturas debidas a osteoporosis es generalmente mayor que el riesgo de fracturas patológicas. Aparte del déficit prolongado de testosterona, tanto el aumento de la edad como el tabaquismo y el consumo de bebidas alcohólicas, la obesidad y la falta de ejercicio pueden influir en la aparición de osteoporosis.

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

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

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

#### Efecto en el intervalo QT/QTc

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

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

#### Población pediátrica

##### Pubertad precoz

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

El tratamiento es de larga duración que se ajusta de forma individual. Procrin mensual debe administrarse de forma tan precisa como sea posible en periodos regulares de un mes. Un retraso excepcional de unos días ( $30 \pm 2$  días) en la fecha de inyección no influye en los resultados de la terapia.

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

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

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

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

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

### ***Eventos psiquiátricos***

Se han reportado eventos psiquiátricos en pacientes en tratamiento con agonistas de GnRH. Los informes post-autorización de esta clase de medicamentos incluyen síntomas de labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, reacción de ira y agresión. No se ha establecido una relación de causa y efecto definitiva entre el tratamiento con agonistas de GnRH y la aparición de estos eventos. Monitorizar el desarrollo o el empeoramiento de los síntomas psiquiátricos durante el tratamiento con acetato de leuprorelina.

### **Uso en deportistas**

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

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones con otros medicamentos con acetato de leuprorelina. Sin embargo, debido a que el acetato de leuprorelina es un péptido que se degrada principalmente por el enzima peptidasa y no por los enzimas del citocromo P-450, como se observó en los estudios específicos, y debido a que se une sólo alrededor del 46% del fármaco a las proteínas plasmáticas, no se espera que se produzca interacción con otros medicamentos.

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

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

El acetato de leuprorelina está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo. (Ver sección 4.3)

### Lactancia

Se desconoce si el acetato de leuprorelina se excreta por la leche humana. Si por accidente se administrase a mujeres en periodo de lactancia, deberá tenerse en cuenta que el acetato de leuprorelina está contraindicado durante la lactancia. Ver sección 4.3

### Fertilidad

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

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

No se han realizado estudios de los efectos de Procrin Mensual sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a mareos, trastornos de la visión y somnolencia, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente.

## 4.8. Reacciones adversas

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

Las siguientes tablas enumeran las reacciones adversas basadas en la experiencia de ensayos clínicos, así como en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se agrupan según la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 10$ );

Frecuentes ( $\geq 100$  a  $< 1/10$ );

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

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

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

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

### **HOMBRES:**

En la siguiente sección, además de los acontecimientos adversos asociados frecuentemente con las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis, se presentan los observados en los ensayos clínicos con Procrin Mensual y los observados en la experiencia postcomercialización en hombres.

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

El empeoramiento potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es preocupante en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción urinaria o hematuria, que, si se agrava, puede llevar a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de las extremidades inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (Ver sección 4.4).

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

La Tabla 1 presenta todas las reacciones adversas y las frecuencias debidas a la acción farmacológica, obtenidas en los ensayos clínicos en cáncer de próstata con la dosis de 3,75 mg (Procrin Mensual) y obtenidas en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas de la experiencia postcomercialización presentan una frecuencia no conocida.

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



		humor** Depresión**	Depresión*	Intento de suicidio
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Parestesia Somnolencia Cefalea <sup>1</sup>		Letargo Alteración de la memoria Disgeusia Hipoestesia Síncope Neuropatía periférica Accidente cerebrovascular Pérdida de consciencia Ataque isquémico transitorio Parálisis Neuromiopatía Convulsiones
Trastornos oculares			Ambliopía	Visión borrosa Trastorno ocular Disminución visual Sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto			Otalgia Tinnitus	Disminución acústica
Trastornos cardiacos			Arritmia Angina de pecho Extrasístoles ventriculares	Insuficiencia cardiaca congestiva Infarto de miocardio Taquicardia Bradycardia Muerte cardíaca repentina Prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Sofocos <sup>1</sup> Vasodilatación <sup>1</sup>	Hipotensión <sup>1</sup> Hipotensión ortostática <sup>1</sup>	Angiopatía Hipertensión Circulación periférica insuficiente	Linfedema Flebitis Trombosis Venas varicosas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Epistaxis Hemoptisis Enfisema	Roce pleural Fibrosis pulmonar Tos Derrame pleural Infiltración pulmonar Trastorno respiratorio Congestión de los senos paranasales Embolismo pulmonar Enfermedad



				pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Vómitos Diarrea		Estreñimiento Hemorragia gastrointestinal Distensión abdominal Disfagia Sequedad de boca Úlcera de duodeno Trastorno gastrointestinal Úlcera péptica Pólipo rectal
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal Ictericia Lesión hepática grave
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Hiperhidrosis <sup>1</sup> Sequedad de piel <sup>1</sup> Sarpullido <sup>1</sup> Urticaria <sup>1</sup> Crecimiento anormal del cabello <sup>1</sup> Trastorno del cabello <sup>1</sup> Sudores nocturnos <sup>1</sup> Hipotricosis <sup>1</sup> Trastorno de la pigmentación <sup>1</sup> Sudor frío <sup>1</sup> Hirsutismo <sup>1</sup>	Alopecia Sarpullido maculopapular	Equimosis Reacción de fotosensibilidad Dermatitis Lesión cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Debilidad muscular <sup>1</sup> Osteoporosis**	Dolor óseo Mialgia Dolor en las extremidades	Inflamación ósea Artropatía Espondilitis anquilosante Tenosinovitis
Trastornos renales y urinarios			Disuria Polaquiuria Hematuria Retención urinaria Poliuria	Incontinencia urinaria Tenesmo vesical Espasmos de vejiga Trastornos del tracto urinario Obstrucción del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil Atrofia testicular Disfunción eréctil <sup>1</sup> Atrofia testicular <sup>1</sup> Ginecomastia <sup>1</sup> Mastodinia <sup>1</sup> Dolor testicular <sup>1</sup>		Trastorno testicular

		Hipertrofia mamaria <sup>1</sup> Dolor de mama <sup>1</sup> Dolor de próstata <sup>1</sup> Inflamación del pene <sup>1</sup> Trastorno del pene <sup>1</sup>		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor Edema periférico Fatiga Dolor en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Sequedad de mucosa <sup>1</sup>	Dolor de tórax Astenia Inflamación en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de inyección Irritación en el lugar de inyección Escalofríos	Edema Pirexia Reacción en el lugar de la inyección Absceso estéril en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de la inyección Nódulo Sed Inflamación Fibrosis pélvica
Exploraciones complementarias	Aumento de la deshidrogenasa láctica sérica	Aumento de la fosfatasa alcalina sérica Aumento de aspartato aminotransferasa/AST Aumento de peso <sup>1</sup> Pérdida de peso <sup>1</sup> Aumento del antígeno específico de la próstata (PSA) <sup>1</sup> Disminución de la densidad ósea <sup>1</sup>	Disminución de la hemoglobina Aumento de la urea sanguínea Aumento de ácido úrico en sangre Aumento de calcio sérico Aumento de alanina/aminotransferasa/ALT Aumento de la gamma-glutamyltransferasa Descenso de plaquetas Presencia de proteínas en orina Aumento de leucocitos Aumento de reticulocitos	Aumento de creatinina sérica Electrocardiograma anormal Signos en ECG de isquemia miocárdica Prueba de la función hepática anormal Descenso de potasio en sangre Descenso de leucocitos Tiempo de protrombina prolongado Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado Murmullo cardíaco Aumento de lipoproteínas de baja densidad Aumento de triglicéridos en sangre Aumento de bilirrubina en sangre
Lesiones traumáticas,				Fractura espinal

intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
--	--	--	--	--

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

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

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

### Población pediátrica

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

Se han notificado acontecimientos psiquiátricos en pacientes que reciben tratamiento con agonistas de GnRH. Los casos recogidos durante la post-comercialización, con esta clase de fármacos, incluían síntomas de inestabilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión. No se ha establecido una relación definitiva causa-efecto entre el tratamiento con los agonistas GnRH y estos acontecimientos. Durante el tratamiento con leuprorelina se debe monitorizar a los pacientes debido al desarrollo o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos.

La Tabla 2 presenta todas las reacciones adversas y sus frecuencias, recogidas en los ensayos clínicos en niños con pubertad precoz con la dosis de 3,75 mg (Procrin Mensual) y en la experiencia postcomercialización.

<b>TABLA 2</b>			
<b>Clasificación por grupos y sistemas (SOC)</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Muy raras</b>	<b>No conocida</b>
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad (fiebre, sarpullido, picores, reacciones anafilácticas)	
Trastornos psiquiátricos	Inestabilidad emocional		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea.		
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/ calambres abdominales Náuseas Vómitos		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hemorragia vaginal, Metrorragia*, Secreción vaginal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Reacciones en el lugar de la inyección		

administración			
----------------	--	--	--

\* Generalmente, la aparición de metrorragia durante la continuación del tratamiento (posterior al posible sangrado por retirada en el primer mes de tratamiento) debe evaluarse como un signo potencial de infra-dosificación. En consecuencia, debe determinarse la supresión pituitaria mediante un test LHRH

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9. Sobredosis**

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprorelina. En los estudios en animales se observó que la administración de dosis aproximadamente 133 veces más elevadas de lo recomendado para el uso humano dio lugar a disnea, disminución de la actividad e irritación local en el lugar de inyección. En caso de sobredosis el paciente debe ser monitorizado y acompañado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. *Código ATC: L02A E02.*

El acetato de leuprorelina es un nonapéptido sintético análogo a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH). El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es de 5-oxo-L-propil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-prolina etilamida monoacetato.

El acetato de leuprorelina, agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas GnRH, administrado continuamente y a dosis terapéuticas actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas. Los estudios en animales y humanos indican que después de una estimulación inicial, la administración prolongada de acetato de leuprorelina provoca una inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible cuando se suspende la terapia con el fármaco.

En el hombre, la administración de acetato de leuprorelina produce un aumento inicial en los niveles de hormona luteinizante (LH) y folículo-estimulante (FSH), conduciendo a un aumento transitorio en los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en varones y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas).

Sin embargo, la administración continuada de acetato de leuprorelina da lugar a un descenso de los niveles de LH y FSH y de esteroides sexuales. En los varones, la testosterona disminuye hasta niveles de castración o prepuberales. Estos cambios hormonales se producen dentro del mes de iniciada la terapia con el medicamento a las dosis recomendadas.

En un estudio a 9 meses TAP-144-SR (3M)/EC002, multicéntrico, aleatorizado y abierto cuyo objetivo del estudio era medir los niveles de castración de testosterona sérica a las 13 semanas de tratamiento y determinar si esa respuesta se mantenía, se comparó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de dos formulaciones depot: la mensual (1M) y la trimestral (3M) en pacientes con cáncer de próstata avanzado. Se incluyeron 237 pacientes con una esperanza de vida mayor de 12 meses en 2 grupos: el Grupo 1M (n=80) al que se le administraron 9 inyecciones (1 al mes) por vía subcutánea y el Grupo 3M (n=157) al que se le administraron 3 inyecciones (1 al trimestre) por vía subcutánea. Los resultados del estudio mostraron que en un 80% de los pacientes con estadio T3 y T4 (n=120) se alcanzaron niveles de castración

(valores de testosterona < 50 ng/dl) sin ningún escape durante los 9 meses de estudio. Estos resultados fueron muy similares en el total de la población del estudio.

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

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

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

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

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

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

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

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

### Población pediátrica

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

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

Se pueden demostrar los siguientes efectos terapéuticos:

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

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

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

Tras una única administración de una suspensión de acetato de leuprorelina depot de 3,75 mg y 7,5 mg por vía subcutánea e intramuscular, a pacientes con carcinoma de próstata, se observan concentraciones plasmáticas medias de acetato de leuprorelina, al final de un mes, de 0,7 ng / ml y 1,0 ng / mL, respectivamente. No hubo evidencias de acumulación de fármaco. .

### Distribución

El volumen de distribución calculado durante el estado estacionario de leuprorelina después de la administración intravenosa de un bolus a hombres sanos voluntarios fue de 27L. La unión a proteínas plasmáticas humanas in vitro osciló entre un intervalo de 43% a 49%.

### Metabolismo

En voluntarios varones sanos, un bolus de 1 mg de leuprorelina administrado por vía intravenosa, reveló que la media del aclaramiento sistémico fue de 7,6 L/h, con una vida media de eliminación de aproximadamente tres horas sobre la base de un modelo bicompartimental.

Los estudios en animales han demostrado que la leuprorelina <sup>14</sup>C marcada, se metaboliza en péptidos inactivos menores, un pentapéptido (metabolito I) tripéptidos (metabolitos II y III) y un dipéptido (Metabolito IV). Estos fragmentos pueden volver a ser metabolizados.

El principal metabolito (M-I) de las concentraciones plasmáticas medido en cinco pacientes con cáncer de próstata a los que se les dio acetato de leuprorelina depot suspensión, alcanzó una concentración máxima de dos a seis horas después de la administración y fue de aproximadamente el 6% del pico de concentración de fármaco. Una semana después de la administración de la dosis, la media de las concentraciones plasmáticas de M-I fue aproximadamente el 20% de la media de las concentraciones de leuprorelina.

### Excreción

Tras la administración de acetato de leuporelina suspensión Depot 3,75 mg a tres pacientes, menos del 5% de la dosis se recuperó como dosis inicial y metabolito M-I en la orina durante 27 días.

### Poblaciones especiales

No ha sido determinada la farmacocinética del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### Población pediátrica

La figura 1 presenta los niveles séricos de leuporelina tras la administración subcutánea única de acetato de leuporelina depot a una dosis de 30 µg/kg de peso corporal. El pico en los niveles séricos se alcanza 60 minutos después de la administración ( $7,81 \pm 3,59$  ng/ml)- El AUC<sub>0-672</sub> es  $105,78 \pm 52,40$  ng x hora/ml.

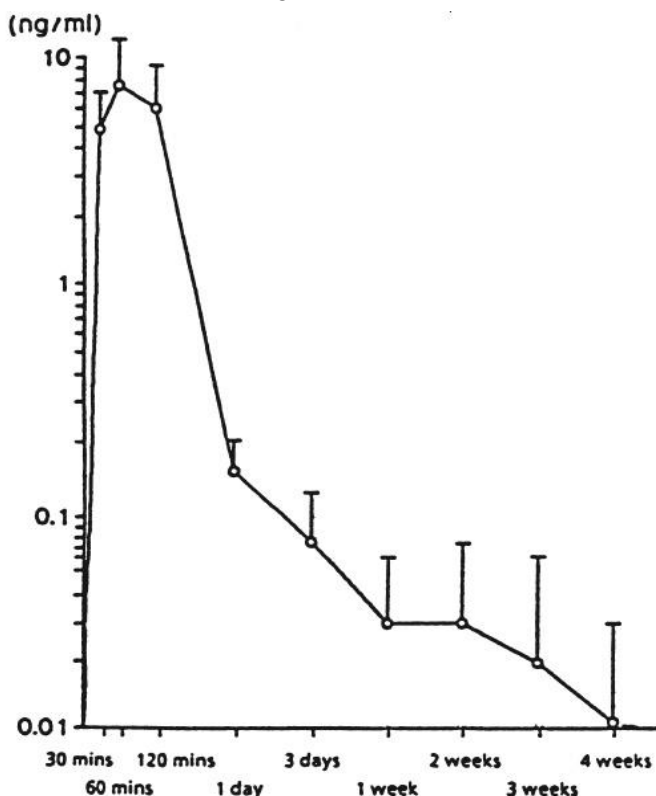


Figura 1: Niveles séricos de leuporelina tras una única administración subcutánea de 30 µg/kg de peso corporal de leuporelina acetato en su formulación depot (n=6) (Media± D.S).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

#### Efectos mutagénicos

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

#### Efectos sobre la carcinogénesis

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

#### Efectos teratogénicos



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

#### Efectos sobre la fertilidad

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Polvo:

Gelatina purificada,  
Copolímero de ácido láctico/ácido glicólico y  
Manitol.

Disolvente:

Carboximetilcelulosa sódica,  
Manitol,  
Polisorbato 80 y  
Agua para preparaciones inyectables.

### 6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

Tras la reconstitución el medicamento es estable durante 24 horas a 25 °C, aunque se recomienda su utilización inmediatamente.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Procrin Mensual se presenta en una jeringa precargada (vidrio Tipo I) con dos cámaras, con aguja de 25 G, de una única administración que contiene microsferas liofilizadas esterilizadas de acetato de leuprorelina,

en una cámara y 1 mL de disolvente en la otra. Cuando se mezcla con el disolvente se forma una suspensión de acetato de leuprorelina para administración subcutánea en una inyección mensual. El envase también contiene un émbolo y una toallita impregnada en alcohol isopropílico al 70%.

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

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

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

74094

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

Fecha de la primera autorización: 20 Mayo de 2011  
Fecha de la última renovación: 20 Mayo 2016

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

Septiembre 2020