FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Netrolex Trimestral 11,25 mg implante en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada implante contiene 11,25 mg de acetato de leuprorelina, equivalente a 10,72 mg de leuprorelina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante en jeringa precargada.

Stick de forma cilíndrica de color blanco a blanquecino (dimensiones aproximadas: 17,8 mm de longitud y 1,5 mm de diámetro).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Netrolex Trimestral se emplea en hombres adultos, para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormonodependiente.
- Tratamiento de cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado, hormonodependiente, en combinación con radioterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Netrolex Trimestral debe ser administrado únicamente por un profesional sanitario.

Netrolex Trimestral debe administrarse como una sola inyección subcutánea cada 3 meses bajo la pared abdominal.
La respuesta al tratamiento con Netrolex Trimestral debe monitorizarse mediante parámetros clínicos y la medición de los niveles séricos de antígeno prostático específico (PSA). Estudios clínicos con acetato de leuprorelina han demostrado que los niveles de testosterona aumentaron durante los primeros 4 días de tratamiento en la mayoría de los pacientes no orquidectomizados. Posteriormente, disminuyeron y alcanzaron niveles de castración entre 2 y 4 semanas. Una vez alcanzados, los niveles de castración se mantuvieron mientras continuó el tratamiento. Si la respuesta de un paciente parece subóptima, es recomendable confirmar que los niveles séricos de testosterona han alcanzado o se mantienen en niveles de castración.

El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata con un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) puede continuarse incluso después de que se haya desarrollado resistencia a la castración, garantizando el cumplimiento de las directrices pertinentes.

El tratamiento del cáncer de próstata avanzado hormonodependiente con Netrolex Trimestral suele ser a largo plazo.

Los datos clínicos han demostrado que 3 años de terapia de privación androgénica, administrada concomitantemente durante y después de la radioterapia, es preferible a un ciclo de 6 meses de terapia de

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

privación androgénica en el cáncer de próstata localmente avanzado hormonodependiente (véase también la sección 5.1). Las directrices médicas recomiendan un ciclo de 2 a 3 años de terapia de privación androgénica para pacientes (T3-T4) que reciben radioterapia.

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de leuprorelina en niños de 0 a 18 años (ver también sección 4.3). No hay datos disponibles.

Forma de administración

El tratamiento se debe administrar bajo la dirección de un profesional sanitario familiarizado con este tipo de procedimientos.

Netrolex Trimestral se inyecta por vía subcutánea bajo la pared abdominal. En la administración, se debe alternar el lado izquierdo y el lado derecho del addomen.

Los hallazgos de estudios en animales (trombosis de vasos pequeños distales al sitio de administración) indican que la inyección intraarterial accidental debe evitarse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a leuprorelina u otro análogo LHRH, al ácido poliláctico o a alguno de los excipientes del implante incluídos 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 también sección 4.4).
- En mujeres y pacientes pediátricos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Aumento transitorio de testosterona:

Al igual que otros agonistas de la LHRH, la leuprorelina provoca un aumento transitorio de las concentraciones séricas de testosterona, dihidrotestosterona y fosfatasa ácida durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas o la aparición de nuevos síntomas, como dolor óseo, neuropatía, hematuria u obstrucción del tracto urinario o vesical (véase la sección 4.8). Estos síntomas suelen remitir al continuar el tratamiento.

Se debe considerar la administración adicional de un antiandrógeno adecuado desde 3 días antes del tratamiento con leuprorelina y durante las primeras dos o tres semanas de tratamiento. Se ha descrito que de esta forma se previenen las consecuencias del aumento inicial de testosterona sérica.

Tras la castración quirúrgica, la leuprorelina no produce una disminución adicional de los niveles séricos de testosterona en pacientes varones.

El éxito terapéutico debe monitorizarse periódicamente (especialmente si se observa progresión a pesar del tratamiento adecuado) mediante exámenes clínicos (tacto rectal prostático, ecografía, gammagrafía ósea, tomografía computarizada) y mediante la determinación de fosfatasas, PSA y testosterona sérica.

Los pacientes con hipertensión deben ser monitorizados cuidadosamente.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Densidad ósea:

En la literatura médica se ha descrito la disminución de la densidad ósea en varones sometidos a orquiectomía o tratados con agonistas de la LHRH (ver sección 4.8).

El tratamiento antiandrogénico aumenta significativamente el riesgo de fracturas por osteoporosis. Los datos disponibles al respecto son limitados. Se observaron fracturas por osteoporosis en el 5% de los pacientes tras 22 meses de tratamiento farmacológico de privación androgénica y en el 4% tras 5 a 10 años de tratamiento. El riesgo de fracturas por osteoporosis suele ser mayor que el 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.

Apoplejía hipofisaria:

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.

Depresión:

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

Convulsiones:

Se han notificado casos de convulsiones tras la comercialización en pacientes tratados con acetato de leuprorelina, tanto en niños como en adultos con o sin antecedentes de epilepsia, trastornos convulsivos o factores de riesgo de convulsiones.

Uso en deportistas:

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

Cambios metabólicos y riesgo cardiovascular:

Los datos epidemiológicos han demostrado que el tratamiento con análogos de la LHRH se asocia con cambios en el metabolismo (reducción de la tolerancia a la glucosa o agravamiento de diabetes mellitus preexistente) y puede aumentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los datos prospectivos no han confirmado la relación entre el tratamiento con análogos de la LHRH y un aumento de la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con diabetes y aquellos con mayor riesgo de enfermedades metabólicas o cardiovasculares deben ser monitorizados adecuadamente durante el tratamiento con Netrolex Trimestral.

Los cambios metabólicos asociados con los agonistas de la LHRH también pueden incluir enfermedad del hígado graso.

La terapia de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5), se debe valorar cuidadosamente el balance beneficio/riesgo, incluyendo la posibilidad de desarrollar torsade de pointes, antes de iniciar el tratamiento con Netrolex Trimestral.

Disfunción hepática:

Se han notificado casos de disfunción hepática e ictericia con niveles elevados de enzimas hepáticas con el uso de acetato de leuprorelina. Por lo tanto, se debe realizar un control estrecho y tomar las medidas pertinentes, si es necesario.

Abscesos en el lugar de la inyección:

Los abscesos en el lugar de la inyección son poco frecuentes. En un caso de absceso en el lugar de la inyección, la absorción de leuprorelina a partir del depósito inyectable fue menor. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles de testosterona en estos casos.

Hipertensión intracraneal idiopática:

Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) en pacientes tratados con leuprorelina. Se debe advertir a los pacientes 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) asociadas al tratamiento con leuprorelina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves, y monitorizarles estrechamente para detectar su aparición. Si se presentan signos y síntomas indicativos de estas reacciones, deberá suspenderse de inmediato la leuprorelina y considerarse un tratamiento alternativo (según corresponda).

Otros eventos:

Se han notificado casos de obstrucción uretral y compresión de la médula espinal, que pueden contribuir a la parálisis, con o sin complicaciones graves, con el uso de agonistas de la LHRH. Si se produce compresión de la médula espinal o insuficiencia renal, se debe instaurar el tratamiento estándar para estas complicaciones.

Los pacientes con metástasis vertebrales y/o cerebrales, así como aquellos con obstrucción de las vías urinarias, deben ser monitorizados estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacción farmacológica con Netrolex Trimestral. No se han notificado interacciones del acetato de leuprorelina con otros medicamentos.

Dado que la terapia de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Netrolex Trimestral con otros medicamentos que prolongan dicho intervalo o con medicamentos que puedan causar Torsade de Pointes, tales como antiarrítmicos de clase IA (por ejemplo, quinidina, disopiramida) o de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Netrolex Trimestral no está indicado para su uso en mujeres. Está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Netrolex Trimestral en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada debido a alteraciones visuales y mareos.

La fatiga es frecuente, sobre todo al inicio del tratamiento y también puede estar causada por la enfermedad tumoral subyacente.

4.8 Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas también pueden aparecer debido al descenso en los niveles de las hormonas sexuales. Las frecuencias notificadas de reacciones adversas se basan en las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Anemia, trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas sistémicas (fiebre, prurito, eosinofilia, rash)
Muy raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento o disminución del apetito
Rara	Cambio en el control de la diabetes (aumento o disminución de los niveles de glucosa en sangre)
No conocida	Nivel lipídico anormal
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, sueños anormales, cambios del estado de ánimo
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea, parestesia
Raras	Mareos, transtorno del gusto transitorio.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Muy raras	Al igual que con otros medicamentos de esta clase, se ha informado muy raramente de apoplejía pituitaria después de la administración inicial de acetato de leuprorelina en pacientes con adenoma pituitario.
No conocida	Convulsiones **<u>Hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral</u>) (ver Sección 4.4)**
Trastornos oculares	
No conocida	Disminución visual
Trastornos cardiacos	
No conocida	Prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5) palpitaciones
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Sofocos
Raras	Cambios en la presión sanguínea (hipertensión, hipotensión)
No conocida	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Nauseas, vómitos
Poco frecuentes	Diarrea
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumentos de LDH, transaminasas, gamma-GT y fosfatasa alcalina, que pueden, sin embargo, ser manifestaciones de la enfermedad subyacente.
No conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Sequedad de piel y mucosas, sudores nocturnos
Raras	Alopecia
No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) (ver sección 4.4), erupción cutánea tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes	Dolor óseo
Frecuentes	Dolor articular y/o de espalda, debilidad muscular.
No conocida	Desmineralización ósea (ver sección 4.4)
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Nocturia, disuria, polaquiuria
Poco frecuentes	Obstrucción del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Muy frecuentes	Reducción o pérdida de la líbido, disfunción eréctil, reducción del tamaño del los testículos
Poco frecuentes	Ginecomastia
Raras	Dolor testicular

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
No conocida	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Aumento de la sudoración, reacciones en el lugar de la inyección como eritema, dolor, edema, prurito, que generalmente se resuelven también con el tratamiento continuado.
Frecuentes	Fatiga, edema periférico
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Aumento de peso
Frecuentes	Pérdida de peso

Notas especiales

Se recomeinda monitorizar la respuesta al tratamiento con Netrolex Trimestral midiendo las concentraciones séricas de testosterona 28 días después de cada inyección y antes de cada nueva administración, y otros parámetros de laboratorio como la fosfatasa acida y el antígeno prostático específico (PSA). Los niveles de testosterona ascienden inicialmente al comenzar el tratamiento, pero descienden alrededor de las 2 semanas. Tras 2 a 4 semanas, las concentraciones de testosterona alcanzadas son comparables a aquellas observadas tras la orquiectomía bilateral, permaneciendo a esos niveles durante el periodo completo de tratamiento.

En la fase inicial del tratamiento se puede dar el aumento transitorio de los niveles de fosfatasa ácida, que vuelve a niveles normales o casi normales, tras unas pocas semanas.

En casos raros se han producido abscesos en el lugar de inyección. En un caso de absceso por inyección, se observó una menor absorción de leuprorelina a partir del depósito inyectable, por tanto, se recomienda medir los niveles de testosterona en tales casos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No se han observado hasta la fecha síntomas de intoxicación.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Terapia endocrina, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Código ATC: L02AE02

Mecanismo de acción

Leuprorelina acetato, principio activo de Netrolex Trimestral, es un análogo sintético de la hormona liberadora de gonadotropina naturalmente liberada por el hipotálamo (GnRH o LHRH), que controla la liberación de las hormonas gonadotrópicas LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante) desde el lóbulo anterior de la glándula pituitaria. Esas hormonas, a su vez, estimulan la síntesis de las hormonas esteroideas sexuales.

A diferencia de la GnRH fisiológica, que es liberada de manera pulsatil desde el hipotálamo, la leuprorelina acetato, también conocida como agonista GnRH, bloquea los receptores hipofisarios de GnRH de forma continua durante el tratamiento prolongado, y tras una estimulación a corto plazo inicial, causa su inhibición (regulación a la baja).

Hombres:

Como resultado, hay una supresión reversible de la pituitaria de la liberación de gonadotropina con el consecuente descenso en la concentración de testosterona en el hombre, y esto influye en el crecimiento del tejido carcinomatoso, que normalmente es estimulado por la dihidrotestosterona (DHT), producida por la reducción de la testosterona en las células prostáticas.

La administración continua de leuprorelina acetato conduce a disminuir el número y/o la sensibilidad (produciéndose la llamada "regulación a la baja") de los receptores en la glándula pituitaria, y consecuentemente disminuye la concentración de LH, FSH y DHT. Como resultado, los niveles de testosterona se reducen al nivel de castración.

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

De acuerdo con los estudios experimentales y clínicos, el tratamiento trimestral durante 3 meses con leuprorelina acetato inhibe la liberación de gonadotropina tras la estimulación inicial.

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

En casos aislados, se ha observado en las tres primeras semanas una agravación sintomática de la enfermedad de corta duración; se debe considerar por tanto, la administración de un adyuvante antiandrogénico en hombres con cancer de próstata.

Por el contrario, un tratamiento a largo plazo con leuprorelina acetato causa un descenso en la concentración de LH y FSH en todos los pacientes; En hombres, las concentraciones de andrógenos alcanzadas son similares a las observadas tras una orquiectomía bilateral. Estos cambios normalmente aparecen de 2 a 3 semanas tras el inicio del tratamiento y se mantienen durante todala administración, lo que permite explorar la sensibilidad hormonal del carcinoma prostático y el posible valor terapéutico de la orquiectomía.En determinados casos, la orquiectomía puede ser reemplazada por la administración trimestral de leuprorelina acetato. Hasta ahora, ha sido posible mantener los niveles de castración de testosterona tras la administración continuada de leuprorelina acetato durante 5 años.

Eficacia clínica

En un estudio fase III multicéntrico y aleatorizado con leuprorelina acetato, se evaluaron 263 pacientes con carcinoma de próstata localmente avanzado de los estadíos T_3-T_4 o pT_3, N_0, M_0. 133 pacientes recibieron

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

una combinación de radioterapia con terapia de privación de andrógenos y 130 pacientes, recibieron terapia de privación de andrógenos con leuprorelina acetato en monoterapia durante 3 años.

Según criterios ASTRO (y criterios Phoenix), la supervivencia libre de progresión durante 5 años fue del 60,9% (64,7%) en el tratamiento de combinación en comparación con el 8,5% (15,4%) en el grupo con tratamiento hormonal como monoterapia (p = 0,0001; [p = 0,0005]). Según los criterios ASTRO, el riesgo de progresión fue 3,8 veces mayor en el grupo con tratamiento hormonal en monoterapia (IC 95% [2,17; 6,49]).

La mediana de supervivencia libre de progresión clínica o bioquímica, según los criterios ASTRO, fue de 641 días (IC 95% [626; 812]) en el grupo con tratamiento hormonal en monoterapia frente a 2.804 días (IC 95% [2.090; -]; p <0, 0001) en el grupo con tratamiento combinado. Hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la progresión local (HR 3,6 [IC 95% {1,9; 6,8}; p <0,0001]), la progresión metastásica (p <0,018) y la supervivencia libre de metástasis (p = 0,018) en el grupo con tratamiento combinado frente a los que recibieron la terapia de privación de andrógenos sola.

Los resultados de este estudio demostraron que la combinación de la terapia de privación de andrógenos con radioterapia durante 3 años es superior en comparación con la terapia de privación de andrógenos sola.

La evidencia para la indicación de cáncer de próstata localizado de alto riesgo proviene de estudios publicados que combinan la radioterapia con análogos de LHRH, incluyendo el acetato de leuprorelina. 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 ellos demuestran un beneficio de la combinación de un análogo de LHRH con radioterapia. No fue posible diferenciar claramente las poblaciones de estudio correspondientes a las indicaciones de cáncer de próstata localmente avanzado y de cáncer de próstata localizado de alto riesgo en los estudios publicados..

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

La duración recomendada de la terapia de privación androgénica en las guías médicas para pacientes T3-T4 que reciben radioterapia es de 2 a 3 años.

Los estudios clínicos en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración han demostrado un beneficio asociado a la administración adicional de fármacos como los inhibidores de la síntesis de andrógenos (como acetato de abiraterona), los antiandrógenos (como enzalutamida), los taxanos (como docetaxel o cabazitaxel) o los radioterapéuticos (como radio-223) además de agonistas de LHRH como el acetato de leuprorelina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Liberación

Tras la inyección del implante, el principio activo, acetato de leuprorelina, se libera de forma continua durante 3 meses. Los polímeros se absorben del mismo modo que el material quirúrgico de sutura .

Resorción

La Figura 1 presenta los niveles plasmáticos de leuprorelina en pacientes varones tras la inyección subcutánea de Netrolex Trimestral (aplicación única). Después de 3 días, se midieron niveles plasmáticos de 2,39 ± 1,15 ng/mL. Se dispone de niveles plasmáticos medibles de leuprorelina durante todo el período de aplicación.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

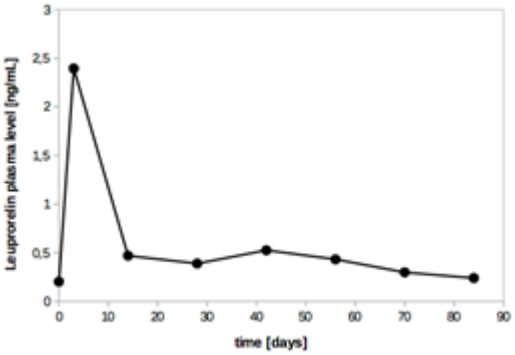


Figura 1: Niveles plasmáticos de leuprorelina [ng/mL] tras la aplicación subcutánea de Netrolex Trimestral en pacientes varones

Distribución y eliminación

El volumen de distribución de leuprorelina en varones es de 36 l y el aclaramiento total es de 139,6 ml/min (determinado al utilizar una formulación depot de acetato de leuprorelina).

La administración repetida produce una reducción sostenida de la concentración de testosterona hasta niveles de castración, sin que la concentración de testosterona presente el aumento transitorio observado tras la primera inyección.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

Los niveles de leuprorelina en pacientes con insuficiencia renal o hepática fueron similares a los de pacientes con función renal o hepática normal. Algunos pacientes con enfermedad renal crónica mostraron niveles séricos de leuprorelina más elevados. Sin embargo, esta observación parece carecer de relevancia clínica.

Biodisponibilidad
La biodisponibilidad relativa de Netrolex Trimestral después de 84 días es del 84,6 %, calculada en comparación con el AUC de una inyección intravenosa de 1 mg de acetato de leuprorelina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda (DL50)

Se estudió la toxicidad aguda de la formulación de depot en ratones y ratas machos y hembras por cuatro vías de administración: intraperitoneal (IP), intramuscular (IM), subcutánea (SC) y oral (PO). No se observaron muertes con dosis de hasta 2000 o 5000 mg de acetato de leuprorelina.

Toxicidad a dosis repetidas

Se realizaron estudios de toxicidad crónica en ratas y perros durante 13 semanas (inyección subcutánea o intramuscular de hasta 8 mg de acetato de leuprorelina/kg de peso corporal por semana) y durante 12 meses (administración subcutánea de hasta 32 mg de acetato de leuprorelina/kg de peso corporal por mes).

Todas las dosis (la dosis más baja analizada fue de 0,8 mg de acetato de leuprorelina/kg de peso corporal por mes) se asociaron con lesiones cutáneas locales en el lugar de la inyección y cambios atróficos en los órganos reproductivos. Las ratas mostraron vacuolas en las células hepáticas y en las células epiteliales tubulares renales con todas las dosis. Los cambios observados en los órganos reproductivos se explican por el efecto endocrinológico de la sustancia.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, efectos sobre la fertilidad

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Carcinogenicidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas y ratones. Las ratas mostraron un aumento de adenomas hipofisarios dependiente de la dosis. Estos hallazgos se observaron en ratas tras la administración subcutánea diaria de dosis de 0,6 a 4 mg durante 24 meses. Los ratones no desarrollaron adenomas hipofisarios con una dosis de 60 mg/kg/día durante dos años.

Mutagenicidad

Los ensayos *in vitro* e *in vivo* del acetato de leuprorelina realizados para detectar mutaciones genéticas y cromosómicas no mostraron evidencia de potencial mutagénico.

Fertilidad

Estudios en ratas hembra sexualmente maduras, a las que se administró acetato de leuprorelina 10 microcramos (µg) vía SC dos veces al día durante 14 días o 40 µg SC durante 13 días, mostraron un aumento del peso de los órganos uterinos y ováricos, un aumento de los niveles hormonales y la aparición de nuevos cuerpos lúteos tras la interrupción del tratamiento.

Estudios de tres meses en ratas hembra y macho inmaduras, con administración continua (200 µg/kg de peso corporal/día) o intermitente (0,8 o 2,4 mg/kg de peso corporal/mes), mostraron un comportamiento reproductivo normal durante el período de recuperación posterior al tratamiento. La generación F1 no presentó anomalías. No se estudió el comportamiento reproductivo de la generación F1.

Estudios clínicos y farmacológicos en hombres han demostrado que la supresión de la fertilidad fue totalmente reversible en un plazo máximo de 24 semanas tras la interrupción del tratamiento continuo con acetato de leuprorelina.

Toxicidad reproductiva

Los estudios en ratas y conejos no han demostrado potencial teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos/embrioletales en conejos a dosis superiores a 0,24 µg/kg.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Poli-D,L-lactida
Poli (D,L-lactida-co-glicolida) (1:1)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

La jeringa precargada debe utilizarse inmediatamente después de abrir la bolsa estéril.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar la jeringa precargada en el envase original sin abrir.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de plástico (con cámara de depósito) con émbolo y aguja de acero inoxidable. La jeringa precargada se envasa junto con un desecante en una bolsa sellada estéril de plástico/aluminio.

Tamaños de envase (también disponible en envase clínico):
1 jeringa precargada con 1 implante
2 jeringas precargadas con 1 implante cada una
4 jeringas precargadas con 1 implante cada una

Envases múltiples (también disponible en envase clínico):
2 (2x1) jeringas precargadas con 1 implante cada una
4 (2x2) jeringas precargadas con 1 implante cada una
4 (4x1) jeringas precargadas con 1 implante cada una

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Endomedica GmbH
Weinbergweg 23
D-06120 Halle/Saale
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.679

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

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2026

La informacion detallada de este medicamento esta disponible en la pagina web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS