

# LupronDepot<sup>®</sup>

leuprolide acetate for depot suspension

- 7.5 mg para administración de 1 mes
- 22.5 mg para administración de 3 meses
- 30 mg para administración de 4 meses
- 45 mg para administración de 6 meses

Solo con receta

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LUPRON DEPOT de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de LUPRON DEPOT.

LUPRON DEPOT (acetato de leuporelina para suspensión depot)  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 1989

## CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.2)

12/2023

## INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), indicado para:

- el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. (1)

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

LUPRON DEPOT debe administrarse bajo supervisión de un médico. Debido a las diferentes características de liberación, las concentraciones de dosificación no son aditivas y deben escogerse en función del cronograma de dosificación deseado. (2)

- LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 4 semanas. (2.1)
- LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 12 semanas. (2.2)
- LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 16 semanas. (2.3)
- LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses, administrado en forma de inyección intramuscular única cada 24 semanas. (2.4)

## FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyecciones de 7.5 mg, 22.5 mg, 30 mg y 45 mg en un kit con jeringa precargada de doble cámara. (3)

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a GnRH, agonistas de GnRH o a cualquiera de los excipientes en LUPRON DEPOT. (4)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Aumento de los niveles de testosterona sérica (~ 50 % por encima de los valores iniciales) durante la primera semana de tratamiento; se deben monitorear los niveles de testosterona sérica y antígeno prostático específico (prostatic specific antigen, PSA). (5.1, 5.6)
  - Empeoramiento transitorio de los síntomas, o signos y síntomas adicionales de cáncer de próstata durante las primeras semanas de tratamiento. (5.1)
  - Los pacientes pueden experimentar un aumento temporal del dolor en los huesos que se puede tratar sintomáticamente. (5.1)
  - Se ha informado uropatía obstructiva y compresión de la médula espinal con agonistas de la GnRH, que pueden contribuir a desarrollar una parálisis con o sin complicaciones fatales. (5.1)
- Síndrome metabólico: El uso de agonistas de GnRH puede conllevar un mayor riesgo de cambios metabólicos como hiperglucemia, diabetes, hiperlipidemia y esteatosis hepática no alcohólica. Monitorear los signos y síntomas del síndrome metabólico, incluidos los lípidos, el nivel de glucosa en sangre o la HbA1c, y tratar de acuerdo con las guías de tratamiento actuales. (5.2)
- Enfermedades cardiovasculares: se ha informado un mayor riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de análogos de la GnRH en hombres. Monitorear la enfermedad cardiovascular y tratar de acuerdo con las guías institucionales. (5.3)
- Efecto sobre el intervalo QT/QTc: la terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT. Deben considerarse los riesgos y beneficios. (5.4)

- Se han observado convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de factores de predisposición. Tratar las convulsiones de acuerdo con las guías institucionales. (5.5)
- Toxicidad embriofetal: LUPRON DEPOT puede causar daño fetal. (5.7, 8.1)

## REACCIONES ADVERSAS

- LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes: las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron dolor general, sofocos/sudores, trastornos gastrointestinales (GI), edema, trastorno respiratorio, trastorno urinario. (6.1)
- LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses: las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron dolor general, reacción en el lugar de la inyección, sofocos/sudores, trastornos GI, trastornos de las articulaciones, atrofia testicular, trastornos urinarios. (6.2)
- LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses: las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron astenia, síndrome gripal, dolor general, dolor de cabeza, reacción en el lugar de la inyección, sofocos/sudores, trastornos GI, edema, reacción cutánea, trastornos urinarios. (6.3)
- LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses: las reacciones adversas más comunes (>10 %) fueron sofocos, dolor en el lugar de la inyección, infección de las vías respiratorias superiores y fatiga. (6.4)

En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron cambios del estado de ánimo, depresión, casos aislados de pensamientos suicidas e intento de suicidio, casos aislados de apoplejía hipofisaria y casos aislados de daño hepático grave inducido por fármacos. (6.5)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)

## USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Mujeres y hombres con potencial reproductivo: LUPRON DEPOT puede deteriorar la fertilidad. Asesore a los pacientes sobre la planificación y la prevención del embarazo. (8.3)
- Pediatría: estas formulaciones de LUPRON DEPOT no están indicadas para el uso en niños. Consulte la información de prescripción de LUPRON DEPOT PED<sup>®</sup> para el uso de acetato de leuporelina en el tratamiento de niños con pubertad precoz etíal.
- Geriatría: esta etiqueta refleja los ensayos clínicos de LUPRON DEPOT en el cáncer de próstata en donde la mayoría de los sujetos estudiados tenían 65 años de edad o más.

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.

Revisado: 12/2023

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDOS\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes
- 2.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses
- 2.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses
- 2.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses
- 2.5 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Exacerbación tumoral
- 5.2 Síndrome metabólico
- 5.3 Enfermedades cardiovasculares
- 5.4 Efecto sobre el intervalo QT/QTc
- 5.5 Convulsiones
- 5.6 Análisis de laboratorio
- 5.7 Toxicidad embriofetal

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes
- 6.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses
- 6.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses
- 6.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses
- 6.5 Experiencia posterior a la comercialización

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Interacciones farmacológicas/con los análisis de laboratorio

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de concebir
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

12.2 Farmacodinámica

12.3 Farmacocinética

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

14.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

14.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

14.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

## 15 REFERENCIAS

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses y 45 mg para administración de 6 meses (acetato de leuporelina) están indicados para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado.

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

LUPRON DEPOT debe administrarse bajo supervisión de un médico.

En los pacientes tratados con análogos de la GnRH para el cáncer de próstata, el tratamiento generalmente continúa ante el desarrollo de cáncer de próstata metastásico y no metastásico resistente a la castración.

Tabla 1. Dosificación recomendada de LUPRON DEPOT

Dosificación	7.5 mg para administración de 1 mes	22.5 mg para administración de 3 meses	30 mg para administración de 4 meses	45 mg para administración de 6 meses
Dosis recomendada	1 inyección cada 4 semanas	1 inyección cada 12 semanas	1 inyección cada 16 semanas	1 inyección cada 24 semanas

#### 2.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes es una inyección cada 4 semanas. No use simultáneamente una dosis fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 4 semanas.

Para un funcionamiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (prefilled dual chamber syringe, PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

#### 2.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses es una inyección cada 12 semanas. No use simultáneamente una dosis fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 12 semanas.

Para un funcionamiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (prefilled dual chamber syringe, PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

#### 2.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses es una inyección cada 16 semanas. No use simultáneamente una dosis fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 16 semanas.

Para un funcionamiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (prefilled dual chamber syringe, PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

#### 2.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses es una inyección cada 24 semanas. No use simultáneamente una dosis

fraccionada o una combinación de dosis de esta o de cualquier formulación depot debido a diferentes características de liberación.

Incorporadas dentro de una formulación depot, las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y deben administrarse como una inyección intramuscular única cada 24 semanas.

Para un funcionamiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (prefilled dual chamber syringe, PDS), lea y siga las instrucciones de la sección 2.5.

### 2.5 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

- Reconstituya y administre las microesferas liofilizadas como una inyección intramuscular única.
- Dado que LUPRON DEPOT no contiene conservantes, la suspensión debe inyectarse inmediatamente o desecharse si no se usa en el término de dos horas.

- Inspeccione visualmente el polvo de LUPRON DEPOT. NO UTILICE la jeringa si se observan signos de aglutinación o apelmazamiento. Una capa delgada de polvo en la pared de la jeringa se considera normal antes de mezclar con el diluyente. El diluyente debe tener un aspecto transparente e incoloro.
- Para preparar la inyección, enrosque el émbolo blanco en el tapón del extremo hasta que el tapón comience a girar (consulte la Figura 1 y la Figura 2).

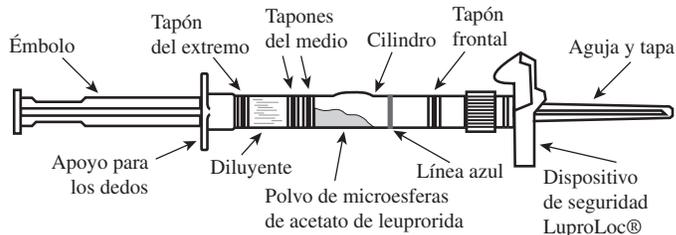


Figura 1

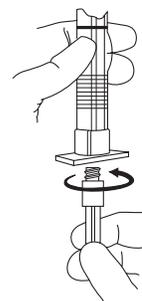


Figura 2

- Sostenga la jeringa en posición VERTICAL. Libere el diluyente EMPUJANDO LENTAMENTE (de 6 a 8 segundos) el émbolo hasta que el primer tapón del medio llegue a la línea azul en la mitad del cilindro (consulte la Figura 3).

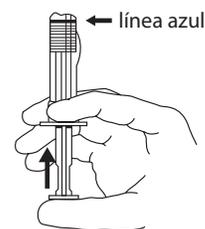


Figura 3

- Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Mezcle las microesferas (polvo) completamente agitando con cuidado la jeringa hasta que el polvo forme una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. Si el polvo se adhiere al tapón o se observa apelmazamiento/aglutinación, golpee suavemente la jeringa con el dedo para dispersar. NO UTILICE si alguna parte del polvo no se ha mezclado con la suspensión (consulte la Figura 4).

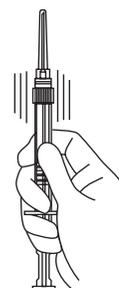


Figura 4

- Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Con la mano contraria, tire de la tapa de la aguja hacia arriba sin girar.
- Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Empuje el émbolo para expulsar el aire de la jeringa. La jeringa está ahora lista para la inyección.
- Después de limpiar el lugar de la inyección con una gasa con alcohol, administre la inyección intramuscular introduciendo la aguja en un ángulo de 90 grados en el área del glúteo, el muslo anterior o el deltoides; deben alternarse los lugares de la inyección (consulte la Figura 5).

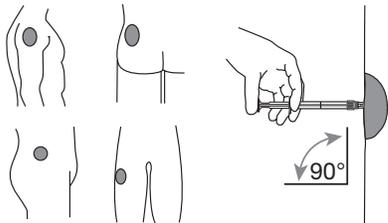
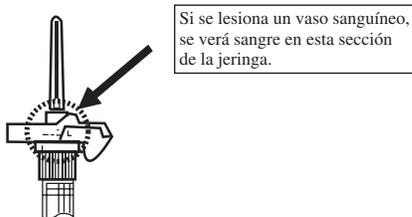


Figura 5

NOTA: Si se penetra por accidente un vaso sanguíneo, la sangre aspirada será visible justo debajo de la conexión luer lock (consulte la Figura 6) y podrá verse a través del dispositivo de seguridad transparente LuproLoc®. Si hay sangre presente, retire la aguja de inmediato. No inyecte el medicamento.



Si se lesiona un vaso sanguíneo, se verá sangre en esta sección de la jeringa.

Figura 6

8. Inyecte el contenido completo de la jeringa por vía intramuscular.
9. Retire la aguja. Una vez retirada la jeringa, active de inmediato el dispositivo de seguridad LuproLoc® empujando la flecha en la traba hacia arriba en dirección a la punta de la aguja con el pulgar o un dedo, como se muestra en la ilustración, hasta que la tapa de la aguja del dispositivo de seguridad sobre la aguja esté completamente extendida y se escuche o se sienta un CHASQUIDO (consulte la Figura 7).

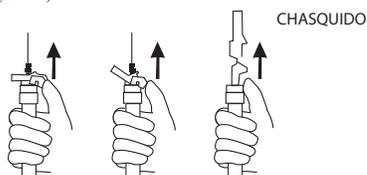


Figura 7

10. Deseche la jeringa de acuerdo con los procedimientos/las normativas locales.

### 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses y 45 mg para administración de 6 meses se presentan cada uno en forma de kit con jeringa precargada de doble cámara.

### 4 CONTRAINDICACIONES

LUPRON DEPOT está contraindicado en:

- **Hipersensibilidad**

LUPRON DEPOT está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a los agonistas de la GnRH o a cualquiera de los excipientes en LUPRON DEPOT. En la bibliografía médica, se han informado reacciones anafilácticas a agonistas de la GnRH.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Exacerbación tumoral

Inicialmente, LUPRON DEPOT, al igual que otros agonistas de GnRH, produce aumentos en los niveles de testosterona sérica de hasta 50 % aproximadamente por encima de los valores iniciales durante las primeras semanas de tratamiento. Se ha observado uropatía obstructiva y compresión de la médula espinal, lo cual puede contribuir a desarrollar una parálisis con o sin complicaciones fatales. Se puede desarrollar un empeoramiento transitorio de los síntomas. Los pacientes pueden experimentar un aumento temporal del dolor en los huesos que se puede tratar sintomáticamente.

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas o con obstrucción de las vías urinarias deben vigilarse estrictamente durante las primeras semanas de terapia.

#### 5.2 Síndrome metabólico

El uso de agonistas de GnRH puede llevar a cambios metabólicos como hiperglucemia, diabetes mellitus e hiperlipidemia. La esteatosis hepática no alcohólica, incluida la cirrosis, se produjo después de la comercialización. La hiperglucemia puede representar la nueva aparición de diabetes mellitus o el empeoramiento del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente. Monitorear los cambios en los lípidos séricos, la glucosa en sangre o la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes que reciben un agonista de GnRH y tratar de acuerdo con las guías de tratamiento actuales.

#### 5.3 Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular asociado al uso de agonistas de la GnRH en los hombres. El riesgo parece bajo según los cocientes de probabilidades informados, y se debe evaluar cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular al determinar un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para examinar si hay síntomas y signos que sugieran un desarrollo de enfermedad cardiovascular y deben tratarse según las guías institucionales.

#### 5.4 Efecto sobre el intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógenos puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los proveedores deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógenos superan los posibles riesgos en pacientes con síndrome de QT prolongado congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías frecuentes de los electrolitos, y en pacientes que toman fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT. Se deben corregir las anomalías de los electrolitos. Considere el monitoreo periódico de electrocardiogramas y electrolitos.

#### 5.5 Convulsiones

Se han observado informes de convulsiones posteriores a la comercialización en pacientes que recibían terapia con acetato de leuporelina. Entre ellos se incluyeron pacientes con antecedentes de ataques convulsivos, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, tumores o alteraciones del sistema nervioso central y en pacientes que recibían medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones, como bupropión e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente. Los pacientes tratados con un agonista de la GnRH que experimentan convulsiones deben ser tratados según las guías institucionales.

#### 5.6 Análisis de laboratorio

Monitoree los niveles séricos de testosterona después de la inyección de LUPRON DEPOT 7.5 mg para administración de 1 mes, 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses o 45 mg para administración de 6 meses. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores iniciales y posteriormente disminuyeron a los niveles de castración (<50 ng/dl) en cuatro semanas. [consulte Estudios clínicos (14) y Reacciones adversas (6)].

#### 5.7 Toxicidad embriofetal

De acuerdo con los hallazgos de estudios realizados en animales, LUPRON DEPOT puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de toxicología en el desarrollo y la reproducción realizados en animales, la administración de la formulación mensual de acetato de leuporelina el día 6 del embarazo (se esperaba una exposición sostenida durante todo el período de la organogénesis) provocó toxicidad embriofetal adversa en los animales en dosis inferiores a la dosis humana, en función del área de superficie corporal, usando una dosis diaria estimada. Informe a las pacientes embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo sobre el posible riesgo para el feto [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)].

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Lo siguiente se analiza más en detalle en otras secciones del prospecto:

- Exacerbación tumoral [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]
- Síndrome metabólico [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]
- Enfermedad cardiovascular [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]
- Efecto sobre el intervalo QT/QTc [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]
- Convulsiones [consulte Advertencias y Precauciones (5.5)].

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### 6.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores iniciales durante la primera semana, que posteriormente disminuyeron a los niveles iniciales o menos al final de la segunda semana de tratamiento.

Las posibles exacerbaciones de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento son una preocupación en los pacientes con metástasis vertebrales u

obstrucción urinaria o hematuria que, si se agravan, pueden provocar problemas neurológicos, tales como debilidad o parestesia temporal de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

En un ensayo clínico de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, se informaron las siguientes reacciones adversas en el 5 % o más de los pacientes durante el período de tratamiento inicial de 24 semanas.

<b>LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes (N = 56)</b>		
	<b>N</b>	<b>(%)</b>
<b>Cuerpo completo</b>		
Dolor general	13.	(23.2)
Infección	3	(5.4)
<b>Sistema cardiovascular</b>		
Sofocos/sudores*	32	(57.1)
<b>Sistema digestivo</b>		
Trastornos GI	8	(14.3)
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Edema	8	(14.3)
<b>Sistema nervioso</b>		
Disminución de la libido*	3	(5.4)
<b>Sistema respiratorio</b>		
Trastorno respiratorio	6	(10.7)
<b>Sistema urogenital</b>		
Trastorno urinario	7	(12.5)
Impotencia*	3	(5.4)
Atrofia testicular*	3	(5.4)

\*Debido al efecto fisiológico esperado de la disminución de los niveles de testosterona.

En estos mismos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas en menos del 5 % de los pacientes tratados con LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes.

**Cuerpo completo:** astenia, celulitis, fiebre, dolor de cabeza, reacción en el lugar de inyección, neoplasia.

**Sistema cardiovascular:** angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva.

**Sistema digestivo:** anorexia, disfgaia, eructos, úlcera péptica.

**Sistema circulatorio y linfático:** equimosis.

**Sistema musculoesquelético:** mialgia.

**Sistema nervioso:** agitación, insomnio/trastornos del sueño, trastornos neuromusculares.

**Sistema respiratorio:** enfisema, hemoptisis, edema pulmonar, aumento del esputo.

**Piel y apéndices cutáneos:** alteración capilar, reacción cutánea.

**Sistema urogenital:** balanitis, agrandamiento de mamas, infección de las vías urinarias.

#### **Anormalidades de laboratorio**

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento con el fármaco es difícil de evaluar en esta población. Se registró lo siguiente en ≥5 % de pacientes en la visita final: disminución de la albúmina, disminución de la hemoglobina/hematocrito, disminución de la fosfatasa ácida prostática, disminución de las proteínas totales, disminución de la gravedad específica de la orina, hiperglucemia, hiperuricemia, aumento de nitrógeno ureico en sangre (blood urea nitrogen, BUN), aumento de la creatinina, aumento en las pruebas de la función hepática (AST, LDH), aumento de fósforo, aumento de plaquetas, aumento de la fosfatasa ácida prostática, aumento del colesterol total, aumento de la gravedad específica de la orina, leucopenia.

#### **6.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses**

En dos ensayos clínicos de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses, se informó que las siguientes reacciones adversas estaban posible o probablemente relacionadas con el fármaco, según la atribución del médico tratante, en 5 % o más de los pacientes que recibían el fármaco.

<b>LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses</b>		
<b>Sistema corporal/reacción</b>	<b>N = 94</b>	<b>(%)</b>
<b>Cuerpo completo</b>		
Astenia	7	(7.4)
Dolor general	25	(26.6)

<b>LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses</b>		
<b>Sistema corporal/reacción</b>	<b>N = 94</b>	<b>(%)</b>
Dolor de cabeza	6	(6.4)
Reacción en el lugar de la inyección	13.	(13.8)
<b>Sistema cardiovascular</b>		
Sofocos/sudores	55	(58.5)
<b>Sistema digestivo</b>		
Trastornos GI	15	(16.0)
<b>Sistema musculoesquelético</b>		
Trastornos de las articulaciones	11	(11.7)
<b>Sistema nervioso central/periférico</b>		
Mareos/vértigo	6	(6.4)
Insomnio/trastornos del sueño	8	(8.5)
Trastornos neuromusculares	9	(9.6)
<b>Sistema respiratorio</b>		
Trastornos respiratorios	6	(6.4)
<b>Piel y apéndices cutáneos</b>		
Reacción cutánea	8	(8.5)
<b>Sistema urogenital</b>		
Atrofia testicular	19	(20.2)
Trastornos urinarios	14	(14.9)

En estos mismos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas en menos del 5 % de los pacientes tratados con LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses.

**Cuerpo completo:** distensión abdominal, fiebre.

**Sistema cardiovascular:** arritmia, bradicardia, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipotensión, venas varicosas.

**Sistema digestivo:** anorexia, úlcera duodenal, aumento del apetito, sed/boca seca.

**Sistema circulatorio y linfático:** anemia, linfedema.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** deshidratación, edema.

**Sistema nervioso central/periférico:** ansiedad, delirios, depresión, hipoestesia, disminución de la libido\*, nerviosismo, parestesia.

**Sistema respiratorio:** epistaxis, faringitis, derrame pleural, neumonía.

**Sentidos especiales:** visión anormal, ambliopía, ojos secos, tinnitus.

**Sistema urogenital:** ginecomastia, impotencia\*, trastornos del pene, trastornos de los testículos.

\*Efecto fisiológico de la disminución de la testosterona.

#### **Anormalidades de laboratorio**

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero son difíciles de evaluar en esta población. En ≥5 % de los pacientes se registró lo siguiente: aumento del nitrógeno ureico en sangre (blood urea nitrogen, BUN), hiperglucemia, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), hiperfosfatemia, anomalías en las pruebas de la función hepática, aumento del tiempo de protrombina (prothrombin time, PT), aumento del tiempo de tromboplastina parcial (partial thromboplastin time, PTT). Las anomalías de laboratorio adicionales informadas fueron: disminución de las plaquetas, disminución del potasio y aumento de los glóbulos blancos.

#### **6.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses**

Se utilizó la formulación de 4 meses de LUPRON DEPOT de 30 mg en ensayos clínicos que estudiaron el fármaco en 49 pacientes sin orquiectomizar con cáncer de próstata durante 32 semanas o más y en 24 pacientes orquiectomizados con cáncer de próstata durante 20 semanas.

En los ensayos clínicos descritos anteriormente, se informaron las siguientes reacciones adversas en ≥5 % de los pacientes durante el período de tratamiento.

<b>LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses</b>				
<b>Sistema corporal/eventos</b>	<b>Sin orquiectomizar</b>		<b>Orquiectomizados</b>	
	<b>Estudio 013</b>		<b>Estudio 012</b>	
	<b>N = 49</b>	<b>(%)</b>	<b>N = 24</b>	<b>(%)</b>
<b>Cuerpo completo</b>				
Astenia	6	(12.2)	1	(4.2)
Síndrome gripal	6	(12.2)	0	(0.0)
Dolor general	16	(32.7)	1	(4.2)

<b>Tabla 4. Se informaron reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes</b>				
<b>LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses</b>				
Sistema corporal/eventos	Sin orquiectomizar		Orquiectomizados	
	Estudio 013		Estudio 012	
	N = 49	(%)	N = 24	(%)
Dolor de cabeza	5	(10.2)	1	(4.2)
Reacción en el lugar de la inyección	4	(8.2)	9	(37.5)
<b>Sistema cardiovascular</b>				
Sofocos/sudores	23	(46.9)	2	(8.3)
<b>Sistema digestivo</b>				
Trastornos GI	5	(10.2)	3	(12.5)
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Deshidratación	4	(8.2)	0	(0.0)
Edema	4	(8.2)	5	(20.8)
<b>Sistema musculoesquelético</b>				
Trastorno de las articulaciones	8	(16.3)	1	(4.2)
Mialgia	4	(8.2)	0	(0.0)
<b>Sistema nervioso</b>				
Mareos/vértigo	3	(6.1)	2	(8.3)
Trastornos neuromusculares	3	(6.1)	1	(4.2)
Parestesia	4	(8.2)	1	(4.2)
<b>Sistema respiratorio</b>				
Trastorno respiratorio	4	(8.2)	1	(4.2)
<b>Piel y apéndices cutáneos</b>				
Reacción cutánea	6	(12.2)	0	(0.0)
<b>Sistema urogenital</b>				
Trastornos urinarios	5	(10.2)	4	(16.7)

En estos mismos estudios, se informaron las siguientes reacciones adversas en menos del 5 % de los pacientes tratados con LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses.

**Cuerpo completo:** absceso, lesión accidental, reacción alérgica, quiste, fiebre, edema generalizado, hernia, dolor de cuello, neoplasia.

**Sistema cardiovascular:** fibrilación auricular, tromboflebitis profunda, presión arterial alta.

**Sistema digestivo:** anorexia, eructos, hemorragia gastrointestinal, gingivitis, hemorragia de encías, hepatomegalia, aumento del apetito, obstrucción intestinal, absceso periodontal.

**Sistema circulatorio y linfático:** linfadenopatía.

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** cicatrización anormal, hipoxia, pérdida de peso.

**Sistema musculoesquelético:** calambres en las piernas, fractura patológica, ptosis.

**Sistema nervioso:** pensamientos anormales, amnesia, confusión, convulsión, demencia, depresión, insomnio/trastornos del sueño, disminución de la libido\*, neuropatía, parálisis.

**Sistema respiratorio:** asma, bronquitis, hipo, trastorno pulmonar, sinusitis, alteración de la voz.

**Piel y apéndices cutáneos:** herpes zóster, melanosia.

**Sistema urogenital:** carcinoma de la vejiga, epididimitis, impotencia\*, trastorno de la próstata, atrofia testicular\*, incontinencia urinaria, infección de las vías urinarias.

\*Efecto fisiológico de la disminución de la testosterona.

#### **Anormalidades de laboratorio**

Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento con el fármaco es difícil de evaluar en esta población. En ≥ 5 % de los pacientes se registró lo siguiente: disminución del bicarbonato, disminución de los niveles de hemoglobina/hematocrito/RBC, hiperlipidemia (colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos), disminución del colesterol HDL, eosinofilia, aumento de la glucosa, aumento en las pruebas de la función hepática (ALT, AST, GGTP, LDH), aumento de fósforo. Se informaron anomalías de laboratorio adicionales: aumento de BUN y TP, leucopenia, trombocitopenia, uricaciduria.

#### **6.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses**

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico abierto, con LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses en 151 pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes fueron tratados durante 48 semanas, con 139/151 pacientes que recibieron dos inyecciones con 24 semanas de separación.

En el ensayo clínico descrito anteriormente, se informaron las siguientes reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes durante el período de tratamiento. La Tabla 5

incluye todas las reacciones adversas informadas en ≥ 5 % de los pacientes, así como las incidencias de estas reacciones adversas que el médico tratante consideró como definitiva o posiblemente relacionadas con LUPRON DEPOT.

<b>Tabla 5. Reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes</b>				
<b>LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses</b>				
Evento adverso	Emergente del tratamiento		Relacionado con el tratamiento	
	N = 151	(%)	N = 151	(%)
Sofocos/rubor	89	58.9	88	58.3
Dolor/molestias en el lugar de la inyección	29	19.2	16	10.6
Infección de las vías respiratorias superiores/enfermedad similar a la gripe <sup>1</sup>	32	21.2	0	0
Fatiga/letargo	20	13.2	18	11.9
Estreñimiento	15	9.9	5	3.3
Artralgia	14	9.3	2	1.3
Insomnio/trastorno del sueño	13	8.6	5	3.3
Dolor de cabeza/dolor de cabeza sinusal	12	7.9	3	2.0
Dolor musculoesquelético/mialgia	12	7.9	3	2.0
Segunda neoplasia primaria <sup>2</sup>	11	7.3	0	0
Tos	10	6.6	2	1.3
Hematuria/cistitis hemorrágica	10	6.6	0	0
Presión arterial alta/aumento de la presión arterial	10	6.6	3	2.0
Erupción cutánea	9	6.0	3	2.0
Disuria	9	6.0	1	0.7
Infección de las vías urinarias/cistitis	9	6.0	0	0
Anemia/disminución de la hemoglobina	10	6.6	2	1.3
Dolor de espalda	8	5.3	0	0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	8	5.3	0	0
Mareos	8	5.3	3	2.0
Disnea/disnea de esfuerzo	8	5.3	2	1.3
Nicturia	8	5.3	2	1.3
Edema periférico/edema con fovea	8	5.3	2	1.3
Enfermedad de la arteria coronaria/angina de pecho	8	5.3	1	0.7

<sup>1</sup>Incluye gripe, congestión nasal, nasofaringitis, rinorrea, infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores

<sup>2</sup>Incluye carcinoma de células basales, carcinoma de células transicionales de vejiga, neoplasia pulmonar, melanoma maligno, linfoma no Hodgkin y carcinoma de células escamosas

Las siguientes reacciones adversas dieron lugar a la interrupción: fatiga, sofocos, segunda neoplasia primaria, astenia, enfermedad de la arteria coronaria, estreñimiento, hiperpotasiemia y trastornos del sueño. Las reacciones adversas graves en ≥ 2 % de los pacientes, independientemente de la causalidad, incluyeron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad de la arteria coronaria/angina de pecho, el accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, la neumonía y la segunda neoplasia primaria.

#### **Anormalidades de laboratorio**

Al inicio, el 13.9 % de los pacientes presentaron una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 1 o 2 según la versión 4.0 de los Criterios de terminología común para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Durante el estudio, el 42.4 % de los sujetos presentaron una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 1 (de 10 a <12.5 g/dl), el 2.0 % presentó una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 2 (de 8 a <10 g/dl) y el 1.3 % presentó una disminución de los niveles de hemoglobina de grado 3 o 4 (<8 g/dl). Asimismo, el 28.5 % de los pacientes presentó un aumento del colesterol de grado 1 o 2 al inicio, mientras que el 55.0 % presentó un aumento del colesterol de grado 1 (de >199 a 300 mg/dl), el 3.3 % presentó un aumento de grado 2 (de >300 a 400 mg/dl) y el 0.7 % de los sujetos presentó un aumento del colesterol de grado 3 (de >400 mg/dl) durante el estudio.

#### **6.5 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de LUPRON DEPOT posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.



La cámara frontal de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses en jeringa de doble cámara precargada contiene acetato de leuporelina (22.5 mg), ácido poliláctico (198.6 mg) y D-manitol (38.9 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (7.5 mg), D-manitol (75.0 mg), polisorbato 80 (1.5 mg), agua para inyección, USP y ácido acético glacial, USP para controlar el pH.

LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene microesferas liofilizadas estériles que, cuando se mezclan con diluyente, se convierten en suspensión, para administrarse en forma de inyección intramuscular **UNA VEZ CADA 16 SEMANAS**.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses contiene acetato de leuporelina (30 mg), ácido poliláctico (264.8 mg) y D-manitol (51.9 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (7.5 mg), D-manitol (75.0 mg), polisorbato 80 (1.5 mg), agua para inyección, USP y ácido acético glacial, USP para controlar el pH.

LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene microesferas liofilizadas estériles que, cuando se mezclan con diluyente, se convierten en suspensión, para administrarse en forma de inyección intramuscular **UNA VEZ CADA 24 SEMANAS**.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses contiene acetato de leuporelina (45 mg), ácido poliláctico (169.9 mg), D-manitol (39.7 mg) y ácido esteárico (10.1 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (7.5 mg), D-manitol (75.0 mg), polisorbato 80 (1.5 mg), agua para inyección, USP y ácido acético glacial, USP para controlar el pH.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El acetato de leuporelina, un agonista de la GnRH, actúa como inhibidor de la secreción de gonadotropinas. Los estudios en animales indican que después de una estimulación inicial, la administración continua de acetato de leuporelina provoca la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto fue reversible al interrumpir la terapia con el fármaco.

La administración de acetato de leuporelina ha producido la inhibición del crecimiento de ciertos tumores hormono-dependientes (tumores de la próstata en ratas macho Noble y Dunning y tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas hembra), así como la atrofia de los órganos reproductores.

### 12.2 Farmacodinámica

En los seres humanos, la administración de acetato de leuporelina produce un aumento inicial de las concentraciones circulantes de la hormona luteinizante (luteinizing hormone, LH) y la hormona foliculo estimulante (follicle stimulating hormone, FSH), lo que provoca un aumento transitorio de las concentraciones de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en hombres, y estrona y estradiol en las mujeres premenopáusicas). Sin embargo, la administración continua de acetato de leuporelina provoca la disminución de las concentraciones de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce a los niveles de castración. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a las concentraciones posmenopáusicas. Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento, y las concentraciones de castración de testosterona en los pacientes con cáncer de próstata se han demostrado durante más de cinco años. El acetato de leuporelina no es activo cuando se administra por vía oral.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

#### LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

Después de una inyección única de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes a pacientes, la concentración plasmática media fue de 20 ng/ml a las 4 horas y de 0.36 ng/ml a las 4 semanas. Sin embargo, el análisis que se utilizó en el estudio no pudo distinguir la leuporelina intacta ni un metabolito inactivo principal.

#### LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

Después de una inyección única de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses a pacientes, la concentración plasmática máxima media fue de 48.9 ng/ml a las 4 horas y luego disminuyó a 0.67 ng/ml a las 12 semanas. La leuporelina pareció liberarse a una tasa constante después de la aparición de concentraciones en estado estable durante la tercera semana después de la dosificación, lo que proporcionó concentraciones plasmáticas estables en todo el intervalo de dosificación de 12 semanas. Sin embargo, el análisis que se utilizó en el estudio no pudo distinguir la leuporelina intacta ni un metabolito inactivo principal. La liberación inicial, seguida de una disminución a una concentración en estado estable, fue similar al patrón de liberación observado con la formulación mensual.

#### LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

Después de aplicar una inyección única de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses a dieciséis pacientes con cáncer de próstata orquiectomizados, la concentración plasmática media fue de 59.3 ng/ml a las 4 horas y, a las 16 semanas, disminuyó a 0.30 ng/ml. La concentración plasmática media desde las semanas 3.5 hasta la 16 fue de

0.44 ± 0.20 ng/ml (rango: 0.20-1.06). La leuporelina pareció liberarse a una tasa constante después de la aparición de concentraciones en estado estable durante la cuarta semana después de la dosificación, lo que proporcionó concentraciones plasmáticas estables en todo el intervalo de dosificación de 16 semanas. Sin embargo, el análisis que se utilizó en el estudio no pudo distinguir la leuporelina intacta ni un metabolito inactivo principal. La liberación inicial, seguida de una disminución a una concentración en estado estable, fue similar al patrón de liberación observado con las otras formulaciones depot.

#### LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

Después de una inyección única de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses en 26 pacientes con cáncer de próstata, se observó una concentración plasmática media máxima de 6.7 ng/ml a las 2 horas y, a las 24 semanas, disminuyó a 0.07 ng/ml. La leuporelina pareció liberarse de forma continua después de la aparición de concentraciones en estado estable durante la tercera semana después de la dosificación, lo que proporcionó concentraciones plasmáticas estables en todo el intervalo de dosificación de 24 semanas. La liberación inicial, seguida de una disminución a una concentración en estado estable, fue similar al patrón de liberación observado con las otras formulaciones depot. En este estudio, los perfiles de concentración plasmática media en función del tiempo fueron similares después de la primera y la segunda dosis.

#### Distribución

El volumen de distribución medio en equilibrio estacionario de leuporelina después de la administración en bolo intravenoso a voluntarios sanos de sexo masculino fue de 27 l. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas varió del 43 % al 49 %.

#### Eliminación

En voluntarios sanos de sexo masculino, el aclaramiento sistémico medio de la leuporelina después de la administración en bolo intravenoso fue de 7.6 l/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas, en función de un modelo compartimental.

Después de la administración de LUPRON DEPOT 3.75 mg a 3 pacientes, se recuperó menos del 5 % de la dosis como metabolito original y M-I en la orina.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad de dos años con acetato de leuporelina en ratas y ratones. En ratas, se observó un aumento relacionado con la dosis de hiperplasia benigna de la hipófisis y adenomas hipofisarios benignos a los 24 meses cuando el fármaco se administró por vía subcutánea en dosis diarias (de 0.6 a 4 mg/kg). Hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis, de adenomas de células de los islotes pancreáticos en hembras y adenomas de células intersticiales testiculares en machos (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias ni tumores inducidos por acetato de leuporelina en una dosis de hasta 60 mg/kg durante dos años. Se ha tratado a pacientes con acetato de leuporelina por un máximo de tres años con dosis de hasta 10 mg/día y por dos años con dosis de hasta 20 mg/día, sin anomalías hipofisarias demostrables.

Se realizaron estudios de genotoxicidad con acetato de leuporelina usando sistemas bacterianos y mamíferos. Estos estudios no mostraron ninguna evidencia de efectos mutagénicos o aberraciones cromosómicas.

La leuporelina puede reducir la fertilidad masculina y femenina. La administración de acetato de leuporelina a ratas macho y hembra en dosis de 0.024, 0.24 y 2.4 mg/kg en la formulación depot mensual por hasta 3 meses (aproximadamente un mínimo de 1/30 de la dosis humana, en función del área de superficie corporal, usando una dosis diaria estimada en animales y seres humanos) produjo atrofia de los órganos reproductores y supresión de la función reproductora. Estos cambios fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

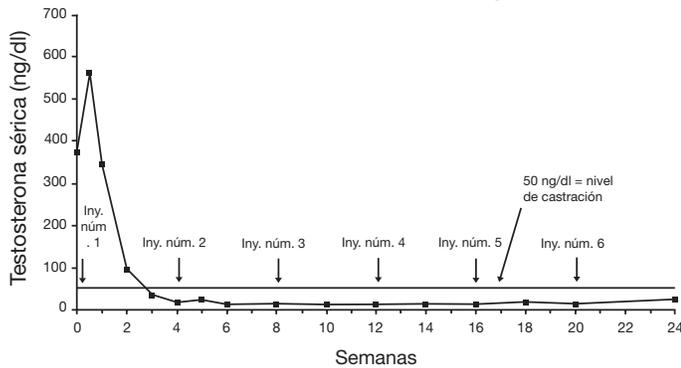
## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes

En un estudio clínico multicéntrico abierto y no comparativo de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes, se inscribieron 56 pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio D<sub>2</sub> y sin tratamiento sistémico previo. Los objetivos fueron determinar si una formulación depot de 7.5 mg de leuporelina inyectada una vez cada 4 semanas reduciría y mantendría los niveles de testosterona sérica en el rango de castración (≤50 ng/dl), para evaluar la respuesta clínica objetiva y evaluar la seguridad de la formulación. Durante las primeras 24 semanas, se midieron los niveles de testosterona sérica semanalmente, quincenalmente o cada cuatro semanas y se realizaron evaluaciones de la respuesta tumoral objetiva en las Semanas 12 y 24. Una vez que el paciente completaba la fase de tratamiento inicial de 24 semanas, se continuaba con el tratamiento según el criterio del investigador. Los datos de la fase de tratamiento inicial de 24 semanas se resumen en esta sección.

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona sérica aumentaron en un 50 % o más por encima de los valores iniciales durante la primera semana de tratamiento. Los niveles de testosterona sérica se suprimieron hasta el rango de castración dentro de los 30 días posteriores a la inyección depot inicial en el 94 % (51/54) de los pacientes en los que se alcanzó la supresión de testosterona (2 pacientes se retiraron antes de la aparición de la supresión) y dentro de los 66 días posteriores en

la totalidad de los 54 pacientes. La testosterona sérica media se suprimió hasta el nivel de castración para la Semana 3. La mediana del intervalo de dosificación entre las inyecciones fue de 28 días. En la Semana 18, se observó una evasión de la supresión (2 valores consecutivos de testosterona superiores a 50 ng/dl después de alcanzar el nivel de castración), asociada a una demora significativa de la dosificación. En este paciente, los niveles de testosterona sérica volvieron al rango de castración en la siguiente medición mensual. Los niveles de testosterona sérica estuvieron apenas por encima del rango de castración en una sola ocasión para los otros 4 pacientes. Estos aumentos de testosterona no se consideraron clínicamente significativos.



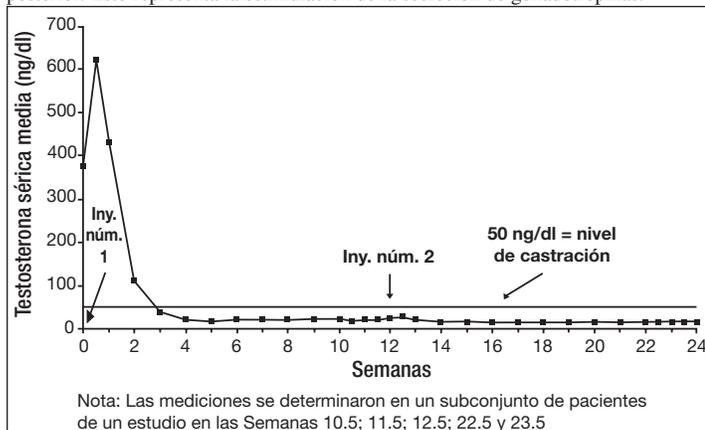
**Figura 8. Concentraciones medias de testosterona sérica con LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes**

Los criterios de valoración secundarios de eficacia evaluados incluyeron la respuesta tumoral objetiva, según las evaluaciones clínicas de la carga tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, objetivamente estable y progresión), así como los cambios en el estado de la enfermedad local, evaluados mediante un examen rectal digital y los cambios en la fosfatasa ácida prostática (prostatic acid phosphatase, PAP). Estas evaluaciones se realizaron en las Semanas 12 y 24. El análisis de la respuesta tumoral objetiva mostró “sin progresión” (es decir, respuesta parcial o completa, o enfermedad estable) en el 77 % (40/52) de los pacientes en la Semana 12, y en el 84 % (42/50) de los pacientes en la Semana 24. La enfermedad local mejoró o se mantuvo estable en todos los pacientes (42) evaluados en la Semana 12 y en el 98 % (41/42) de los pacientes con aumentos en la Semana 24. La PAP se normalizó o disminuyó en las semanas 12 o 24 en la mayoría de los pacientes con aumentos de los niveles iniciales de PAP.

Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles de PSA y testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Cabe señalar que los resultados de las determinaciones de testosterona dependen de la metodología del ensayo. Es recomendable considerar el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

#### 14.2 LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses

En estudios clínicos, la testosterona sérica se suprimió hasta niveles de castración en el lapso de 30 días en 87 de 92 (el 95 %) pacientes y en el lapso de dos semanas adicionales en tres pacientes. No se suprimió en dos pacientes durante 15 y 28 semanas, respectivamente. Se mantuvo la supresión en todos estos pacientes, con la excepción de elevaciones transitorias mínimas de la testosterona en uno de ellos, y en otro, se registró un aumento en los niveles de testosterona sérica por encima del rango de castración durante el período de observación de 12 horas después de una inyección posterior. Esto representa la estimulación de la secreción de gonadotropinas.



**Figura 9. Concentraciones medias de testosterona sérica con LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses**

Se alcanzó una tasa “sin progresión” del 85 % durante las primeras 24 semanas de tratamiento. Se informó una disminución en el PSA en suero desde el inicio de  $\geq 90$  % en el 71 % de los pacientes y un cambio que se mantuvo en el rango normal ( $\leq 3.99$  ng/ml) en el 63 % de los pacientes.

Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles de PSA y testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Cabe señalar que los resultados de las determinaciones de testosterona dependen de la metodología del ensayo. Es recomendable considerar el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

#### 14.3 LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses

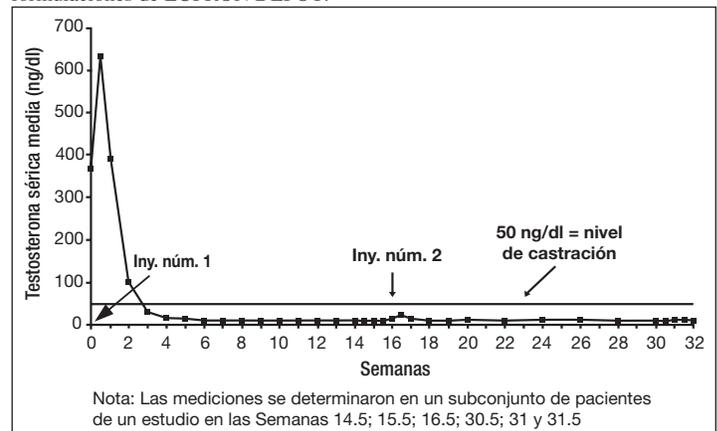
En un estudio clínico multicéntrico abierto y no comparativo de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses, se inscribieron 49 pacientes con adenocarcinoma de próstata en estadio D2 (sin tratamiento previo). Los objetivos fueron determinar si una formulación depot de 30 mg de leuprolina inyectada una vez cada 16 semanas reduciría y mantendría los niveles de testosterona sérica en los niveles de castración ( $\leq 50$  ng/dl), y evaluar la seguridad de la formulación. El estudio se dividió en una fase de tratamiento inicial de 32 semanas y una fase de tratamiento a largo plazo. Los niveles de testosterona sérica se determinaron quincenal o semanalmente durante las primeras 32 semanas de tratamiento. Una vez que el paciente completaba el período de tratamiento inicial de 32 semanas, se continuaba con el tratamiento, según el criterio del investigador, con la determinación de los niveles de testosterona sérica cada 4 meses antes de la inyección.

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron 50 % o más por encima de los valores iniciales durante la primera semana de tratamiento. La testosterona sérica media se suprimió posteriormente hasta niveles de castración en el plazo de 30 días desde la primera inyección en el 94 % de los pacientes y en el plazo de 43 días en los 49 pacientes durante el período de tratamiento inicial de 32 semanas. La mediana del intervalo de dosificación entre las inyecciones fue de 112 días. En la Semana 16, se observó una evasión de la supresión (dos valores consecutivos de testosterona superiores a 50 ng/dl después de los niveles de castración alcanzados). En este paciente, la testosterona sérica aumentó por encima del rango de castración después de la segunda inyección depot (Semana 16), pero regresó al nivel de castración para la Semana 18. No se observaron reacciones adversas asociadas a este aumento de la testosterona sérica. Un segundo paciente tuvo un aumento de la testosterona en la Semana 17, luego regresó al nivel de castración para la Semana 18 y permaneció allí hasta la Semana 32. En la fase de tratamiento a largo plazo, dos pacientes experimentaron elevaciones de testosterona, ambos en la Semana 48. La testosterona de un paciente regresó al rango de castración en la Semana 52, y un paciente discontinuó el estudio en la Semana 48 debido a la progresión de la enfermedad.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia evaluados en el estudio fueron la respuesta tumoral objetiva, según las evaluaciones clínicas de la carga tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, objetivamente estable y progresión), y las evaluaciones de los cambios en la implicación prostática y el antígeno prostático específico (PSA). Estas evaluaciones se realizaron en las Semanas 16 y 32 de la fase de tratamiento. En la fase de tratamiento a largo plazo se monitoreó el PSA en cada visita (cada 16 semanas). El análisis de la respuesta tumoral objetiva mostró “sin progresión” (es decir, respuesta parcial o completa, o enfermedad estable) en el 86 % (37/43) de los pacientes en la Semana 16, y en el 77 % (37/48) de los pacientes en la Semana 32. La enfermedad local mejoró o se mantuvo estable en todos los pacientes evaluados en las semanas 16 o 32. En el caso de los pacientes con niveles iniciales de PSA elevados, el 50 % (23/46) tuvo un PSA normal (menor a 4.0 ng/ml) en la Semana 16, y el 51 % (19/37) tuvo un nivel normal de PSA en la Semana 32.

Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles de PSA y testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Cabe señalar que los resultados de las determinaciones de testosterona dependen de la metodología del ensayo. Es recomendable considerar el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

Usando comparaciones históricas, la seguridad y la eficacia de LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses parecen similares a las de las otras formulaciones de LUPRON DEPOT.



**Figura 10. Concentraciones medias de testosterona sérica con LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses**

#### 14.4 LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

En un estudio clínico multicéntrico abierto y no comparativo de LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses, se inscribieron 151 pacientes con cáncer de próstata. El fármaco del estudio se administró en dos inyecciones intramusculares de LUPRON DEPOT de 45 mg a intervalos de 24 semanas (139/151 recibieron 2 inyecciones), y se les hizo un seguimiento a los pacientes durante un total de 48 semanas.

Entre 148 pacientes que tenían un valor de testosterona en la Semana 4, la testosterona sérica se suprimió a niveles de castración (<50 ng/dl) desde la Semana 4 hasta la Semana 48 en aproximadamente el 93.4 % (intervalo de confianza bilateral del 95 %: 89.2 %, 97.6 %) de los pacientes. Un paciente no pudo lograr la supresión de testosterona para la Semana 4, y ocho pacientes presentaron evasiones de supresión (valores de testosterona >50 ng/dl después de que se alcanzaron los niveles de castración). Los niveles medios de testosterona aumentaron a 608 ng/dl desde un valor inicial de 435 ng/dl durante la primera semana de tratamiento. Para la Semana 4, la concentración media de testosterona había disminuido por debajo de los niveles de castración (16 ng/dl).

Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles de testosterona sérica, especialmente si no se ha alcanzado la respuesta clínica o bioquímica prevista al tratamiento. Las determinaciones de la testosterona dependen de la metodología del ensayo, y es recomendable considerar el tipo y la precisión de la metodología del ensayo para tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

La Figura 11, a continuación, muestra la concentración media de testosterona en diversos puntos temporales.

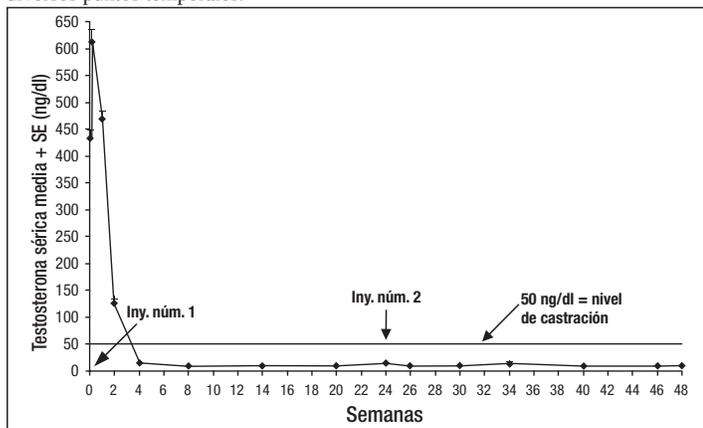


Figura 11. Concentraciones de testosterona sérica (media + SE) con LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses

#### 15 REFERENCIAS

1. núm. 1 "OSHA Hazardous Drugs." OSHA.  
<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

#### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada kit de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes (NDC 0074-3642-03), 22.5 mg para el kit de administración de 3 meses (NDC 0074-3346-03), 30 mg para el kit de administración de 4 meses (NDC 0074-3683-03), 45 mg para el kit de administración de 6 meses (NDC 0074-3473-03) contiene:

- una jeringa de doble cámara precargada con aguja con dispositivo de seguridad LuproLoc®
- un émbolo
- dos gasas con alcohol
- un anexo con la información de prescripción completa

La jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes contiene microesferas liofilizadas estériles de acetato de leuporelina incorporadas en un copolímero de ácido glicólico/ácido láctico biodegradable.

La jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses, 30 mg para administración de 4 meses, 45 mg para administración de 6 meses contiene microesferas liofilizadas estériles de acetato de leuporelina incorporadas en un polímero de ácido láctico biodegradable.

Cuando se mezcla con 1 ml del diluyente incluido, LUPRON DEPOT de 7.5 mg para administración de 1 mes se administra como una única inyección intramuscular mensual.

Cuando se mezcla con 1.5 ml del diluyente incluido, LUPRON DEPOT de 22.5 mg para administración de 3 meses se administra como una única inyección intramuscular CADA 12 SEMANAS.

Cuando se mezcla con 1.5 ml del diluyente incluido, LUPRON DEPOT de 30 mg para administración de 4 meses se administra como una única inyección intramuscular CADA 16 SEMANAS.

Cuando se mezcla con 1.5 ml del diluyente incluido, LUPRON DEPOT de 45 mg para administración de 6 meses se administra como una única inyección intramuscular CADA 24 SEMANAS.

Almacenar a 25 °C (77 °F); se permiten variaciones de temperatura entre 15 y 30 °C (59 y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada, USP].

#### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

##### Hipersensibilidad

- Informe a los pacientes que si han experimentado hipersensibilidad con otros fármacos agonistas de la GnRH, como LUPRON DEPOT, LUPRON DEPOT está contraindicado [consulte Contraindicaciones (4)].

##### Exacerbación tumoral

- Informe a los pacientes que LUPRON DEPOT puede provocar exacerbación tumoral durante las primeras semanas de tratamiento. Informe a los pacientes que el aumento de la testosterona puede provocar un aumento del dolor o los síntomas urinarios. Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan uropatía obstructiva, compresión de la médula espinal, parálisis, o síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas después de comenzar el tratamiento de LUPRON DEPOT [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

##### Síndrome metabólico

- Advierta a los pacientes de que existe un mayor riesgo de cambios metabólicos, como hiperglucemia, diabetes, hiperlipidemia y esteatosis hepática no alcohólica con la terapia con LUPRON DEPOT. Informe a los pacientes que es necesario realizar un monitoreo periódico de los cambios metabólicos durante el tratamiento con LUPRON DEPOT [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

##### Enfermedad cardiovascular

- Informe a los pacientes que hay un mayor riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular con el tratamiento de LUPRON DEPOT. Aconseje a los pacientes informar de inmediato los signos y síntomas asociados con estos eventos a su proveedor de atención médica para una evaluación [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

##### Trastornos urogenitales

- Informe a los pacientes que LUPRON DEPOT puede causar impotencia.

##### Infertilidad

- Informe a los pacientes que LUPRON DEPOT puede causar infertilidad [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

##### Continuación del tratamiento de LUPRON DEPOT

- Informe a los pacientes que, generalmente, la administración de LUPRON DEPOT continúa, con frecuencia con medicamentos adicionales, después del desarrollo de cáncer de próstata no metastásico y metastásico resistente a la castración [consulte Dosificación y administración (2.1)].

Fabricado por  
AbbVie, Inc.  
North Chicago, IL 60064  
Por Takeda Pharmaceutical Company Limited  
Osaka, Japón 540-8645  
Ref.: 20079663

LAB-10723 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-10890 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie