

LupronDepot®

(acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada)

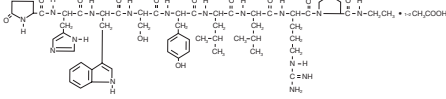
Lupron Depot 3.75 mg
Solo con receta

Este es un etiquetado combinado. A continuación, aparecen ejemplos de diferentes fuentes y colores.

- Información general
- Información sobre la endometriosis
- Información sobre los fibromas uterinos

DESCRIPCIÓN

El acetato de leuporelina es un análogo nonapéptico sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH) presente de manera natural. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolaminada (sal) con la siguiente fórmula estructural:



LUPRON DEPOT está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene microesferas liofilizadas estériles que, al mezclarse con el diluyente, se convierten en una suspensión para administrar en forma de inyección intramuscular mensual.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT 3.75 mg contiene acetato de leuporelina (3.75 mg), gelatina purificada (0.65 mg), copolímero de ácidos DL-láctico y glicólico (33.1 mg) y D-manitol (6.6 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (5 mg), D-manitol (50 mg), polisorbato 80 (1 mg), agua para inyección, Farmacoepa de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP), y ácido acético glacial, USP, para controlar el pH.

Durante la fabricación de LUPRON DEPOT 3.75 mg, se pierde el ácido acético y queda el péptido.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

El acetato de leuporelina es un análogo de la GnRH de acción prolongada. Una inyección mensual única de LUPRON DEPOT 3.75 mg da como resultado una estimulación inicial seguida de una supresión prolongada de las gonadotropinas hipofisarias. La dosificación repetida en intervalos mensuales da como resultado una disminución de la secreción de esteroides gonadales; en consecuencia, los tejidos y las funciones que dependen de los esteroides gonadales para su mantenimiento se vuelven quiescentes. Este efecto es reversible al discontinuarse la terapia con el fármaco.

El acetato de leuporelina no es activo cuando se administra por vía oral. La inyección intramuscular de la formulación de liberación retardada (depot) proporciona concentraciones plasmáticas de leuporelina a lo largo de un período de un mes.

Farmacocinética

Absorción Se administró una dosis única de LUPRON DEPOT 3.75 mg mediante inyección intramuscular a voluntarias sanas de sexo femenino. La absorción de leuporelina se caracterizó por un aumento inicial en la concentración plasmática, con una concentración máxima que osciló entre 4.6 y 10.2 ng/ml a las cuatro horas posteriores a la dosificación. Sin embargo, el ensayo que se utilizó en el estudio no pudo distinguir la leuporelina intacta ni un metabolito inactivo. Después del aumento inicial, las concentraciones de leuporelina comenzaron a alcanzar una meseta dentro de los dos días posteriores a la dosificación, y permanecieron relativamente estables durante alrededor de cuatro a cinco semanas, con concentraciones plasmáticas de alrededor de 0.30 ng/ml.

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

Metabolismo En voluntarios de sexo masculino sanos, un bolo de 1 mg de leuporelina administrado por vía intravenosa reveló que el aclaramiento sistémico medio fue de 7.6 l/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas, en función de un modelo bicompartimental.

En ratas y perros, se demostró que la administración de leuporelina marcada con ¹⁴C se metaboliza a péptidos inactivos más pequeños, un pentapéptido (metabolito I), triptéptidos (metabolitos II y III) y un dipéptido (metabolito IV). Estos fragmentos pueden catabolizarse aún más.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal (M-I) medidas en 5 pacientes con cáncer de próstata alcanzaron una concentración máxima de 2 a 6 horas después de la dosificación y fueron aproximadamente el 6 % de la concentración máxima del fármaco original. Una semana después de la dosificación, las concentraciones plasmáticas medias de M-I fueron aproximadamente del 20 % de las concentraciones medias de leuporelina.

Excreción Después de la administración de LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) a 3 pacientes, se recuperó menos del 5 % de la dosis como metabolito original y M-I en la orina.

Poblaciones especiales No se ha determinado la farmacocinética del fármaco en pacientes con deterioro de la función renal y hepática.

Interacciones farmacológicas No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas basadas en la farmacocinética con LUPRON DEPOT. Sin embargo, debido a que el acetato de leuporelina es un péptido degradado principalmente por las enzimas peptidasas y no por las enzimas citocromo P450, como se observó en estudios específicos, y el fármaco se usa a las proteínas plasmáticas solo en un 46 %, no se espera que ocurran interacciones farmacológicas.

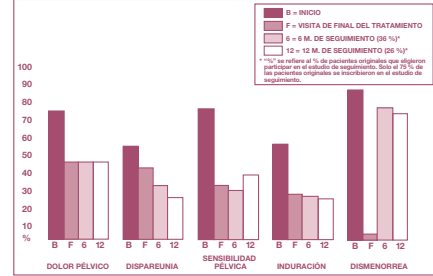
ESTUDIOS CLÍNICOS

Endometriosis En estudios clínicos controlados, LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente durante seis meses mostró ser comparable con danazol 800 mg/día para aliviar los signos/síntomas clínicos de endometriosis (dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, sensibilidad pélvica e induración) y para reducir el tamaño de los implantes endometriales según lo demostrado mediante laparoscopia. La significación clínica de una disminución en las lesiones endometrióticas no se conoce en este momento y, además, la estadiación laparoscópica de la endometriosis no necesariamente se correlaciona con la gravedad de los síntomas.

LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente indujo amenorrea en el 74 % y el 98 % de las pacientes después del primer mes y del segundo mes de tratamiento, respectivamente. La mayoría de las pacientes restantes informaron episodios de sangrado o manchado solo leve. En el primer, segundo y tercer mes posterior al tratamiento, se reanudaron los ciclos menstruales normales en el 7 %, el 71 % y el 95 % de las pacientes, respectivamente, excluidas las pacientes que quedaron embarazadas.

La Figura 1 ilustra el porcentaje de pacientes con síntomas al inicio, en la visita de final del tratamiento y con alivio sostenido a los 6 y 12 meses después de la discontinuación del tratamiento para los diversos síntomas evaluados durante dos estudios clínicos controlados. Esto incluyó a todas las pacientes al final del tratamiento y a las que eligieron participar en el período de seguimiento. Esto podría proporcionar un leve sesgo en los resultados en el seguimiento dado que el 75 % de las pacientes originales ingresó en el estudio de seguimiento, y el 36 % fue evaluado a los 6 meses y el 26 % a los 12 meses.

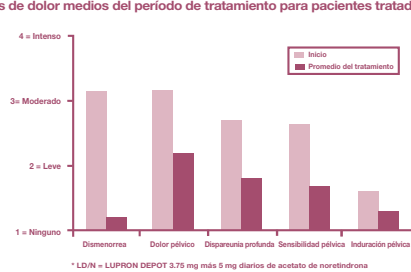
FIGURA 1: PORCENTAJE DE PACIENTES CON SIGNOS/SÍNTOMAS AL INICIO, EN LA VISITA DE FINAL DEL TRATAMIENTO Y DESPUÉS DE 6 Y 12 MESES DE SEGUIMIENTO



Terapia de reemplazo hormonal: dos estudios clínicos con una duración del tratamiento de 12 meses indican que la terapia hormonal concurrente (5 mg diarios de acetato de noretindrona) es efectiva para reducir significativamente la pérdida de densidad mineral ósea asociada con LUPRON, sin comprometer la eficacia de LUPRON para el alivio de los síntomas de endometriosis (todas las pacientes en estos estudios recibieron suplementos de calcio con 1,000 mg de calcio elemental). Un estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego incluyó a 51 mujeres tratadas con LUPRON DEPOT solo y a 55 mujeres tratadas con LUPRON más 5 mg diarios de acetato de noretindrona. El segundo estudio fue un estudio abierto en el cual 136 mujeres fueron tratadas con LUPRON más 5 mg diarios de acetato de noretindrona. Este estudio confirmó la reducción en la pérdida de densidad mineral ósea que se observó en el estudio controlado. La supresión de la menstruación se mantuvo durante todo el tratamiento en el 84 % y el 73 % de las pacientes que recibieron LD/N en el estudio controlado y en el estudio abierto, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la reanudación de la menstruación después del tratamiento con LD/N fue de 8 semanas.

La Figura 2 ilustra los puntajes de dolor medios para el grupo de LD/N del estudio controlado.

Figura 2
Puntajes de dolor medios del período de tratamiento para pacientes tratados con LD/N*



Leiomioma uterino (fibromas): en ensayos clínicos controlados, la administración de LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) durante un período de tres o seis meses demostró disminuir el volumen uterino y de los fibromas, lo cual permitió el alivio de los síntomas clínicos (distensión abdominal, dolor pélvico y presión). El sangrado vaginal excesivo (menorragia y menometrorragia) disminuyó, lo cual provocó una mejora en los parámetros hematológicos.

En tres ensayos clínicos, la inscripción no se basó en el estado hematológico. El volumen uterino medio disminuyó un 41 % y el volumen del mioma disminuyó un 37 % en la visita final, según lo demostrado mediante ecografía o resonancia magnética (magnetic resonance imaging, MRI). Estas pacientes también experimentaron una disminución en los síntomas, los que incluyeron sangrado vaginal excesivo y molestias pélvicas. Los beneficios se produjeron a los tres meses de terapia, pero se observaron otros ventajas con tres meses adicionales de LUPRON DEPOT 3.75 mg. El 95 % de estas pacientes se volvieron amenorreas y el 61 %, el 25 % y el 4 % experimentaron amenorrea durante el primer, el segundo y el tercer mes de tratamiento, respectivamente.

El seguimiento posterior al tratamiento fue realizado para un pequeño porcentaje de pacientes que recibían LUPRON DEPOT 3.75 mg entre el 77 % que demostró una disminución ≥ 25 % en el volumen uterino mientras recibía terapia. Por lo general, la menstruación volvió a producirse dentro de los dos meses posteriores al cese de la terapia. El tiempo medio hasta el regreso al tamaño uterino anterior al tratamiento fue de 8.3 meses. El nuevo crecimiento no pareció estar relacionado con el volumen uterino anterior al tratamiento.

En otro estudio clínico controlado, la inscripción se basó en hematócrito ≤ 30 % y/o hemoglobina ≤ 10.2 g/dl. La administración de LUPRON DEPOT 3.75 mg, de manera concomitante con hierro, produjo un aumento ≥ 6 % del hematócrito y ≥ 2 g/dl de la hemoglobina en el 77 % de las pacientes a los tres meses de terapia. El cambio medio en el hematócrito fue del 10.1 % y el cambio medio en la hemoglobina fue de 4.2 g/dl. La respuesta clínica se consideró un hematócrito ≥ 36 % y una hemoglobina ≥ 12 g/dl, lo cual permitió una donación de sangre autóloga anterior a la cirugía. A los tres meses, el 75 % de las pacientes cumplió con este criterio.

A los tres meses, el 80 % de las pacientes experimentó alivio de la menorragia o la menometrorragia. Al igual que con los estudios anteriores, se observaron episodios de manchado y sangrado similar a la menstruación en algunas pacientes.

En este mismo estudio, se observó una disminución ≥ 25 % en los volúmenes uterinos y de mioma en el 60 % y el 54 % de las pacientes, respectivamente. Se determinó que LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) alivia síntomas de hinchazón, dolor pélvico y presión.

No hay evidencia de que las tasas de embarazo mejoren o se vean afectadas negativamente por el uso de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

INDICACIONES Y USO

Endometriosis:

LUPRON DEPOT 3.75 mg está indicado para el tratamiento de la endometriosis, lo que incluye el alivio del dolor y la reducción de las lesiones endometrióticas. LUPRON DEPOT administrado mensualmente con 5 mg diarios de acetato de noretindrona también se indica para el tratamiento inicial de la endometriosis y para el manejo de la recurrencia de los síntomas. (Consulte también la información de prescripción del acetato de noretindrona para conocer las ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES, CONTRAINDICACIONES y REACCIONES ADVERSAS asociadas con el acetato de noretindrona). La duración del tratamiento inicial o de la repetición del tratamiento debe limitarse a 6 meses.

Leiomioma uterino (fibromas):

LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado de manera concomitante con terapia de hierro está indicado para la mejora hematológica preoperatoria de pacientes con anemia causada por el leiomioma uterino. Es posible que el médico desee considerar un período de prueba de un mes con administración de hierro solo, dado que algunas de las pacientes responderán al hierro solo. (Consulte la Tabla 1). Puede agregarse LUPRON si la respuesta al hierro solo se considera inadecuada. La duración recomendada de la terapia con LUPRON DEPOT 3.75 mg es de hasta tres meses.

La experiencia con LUPRON DEPOT en mujeres se ha limitado a mujeres de 18 años o más.

Grupo de tratamiento	PORCENTAJE DE PACIENTES QUE ALCANZARON UNA HEMOGLOBINA ≥ 12 GM/DL		
	Semana 4	Semana 8	Semana 12
LUPRON DEPOT 3.75 mg con hierro	41*	71†	79*
Hierro solo	17	40	56

* Valor de p < 0.01

† Valor de p < 0.001

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a los análogos agonistas de GnRH, GnRH o a cualquiera de los excipientes de LUPRON DEPOT.
- Sangrado vaginal anormal no diagnosticado.
- LUPRON DEPOT está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas mientras reciben el fármaco. LUPRON DEPOT puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías fetales importantes en conejos, pero no en ratas, después de la administración de LUPRON DEPOT durante toda la gestación. Hubo un aumento de la mortalidad fetal y disminución de los pesos fetales en ratas y conejos. (Consulte la sección **Embarazo**). Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencias esperadas de las alteraciones en los niveles hormonales provocados por el fármaco. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está usando este fármaco, se deberá informar a la paciente acerca del posible riesgo para el feto.

Otros eventos informados son:

Trastornos hepatobiliares: lesión hepática sería informada en casos aislados
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos: fractura de la columna vertebral
Investigaciones: disminución de los WBC

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: síntomas similares a los de la tenosinovitis
Trastorno del sistema nervioso: convulsión, neuropatía periférica, parálisis
Trastorno vascular: hipotensión

Se han informado casos de tromboembolismo venoso y arterial serio, lo que incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio. Aunque se informó una relación temporal en algunos casos, la mayoría de los casos se vieron confundidos por factores de riesgo o el uso de medicamentos concomitantes. Se desconoce si hay una asociación causal entre el uso de análogos de la GnRH y estos eventos.

Apoplejía hipofisaria: durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado casos aislados de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico secundario al infarto de la hipófisis) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario; la mayoría de los casos de apoplejía hipofisaria ocurrió dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos casos en el lapso de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se ha requerido atención médica inmediata.

Consulte otros prospectos de LUPRON DEPOT y el prospecto de la inyección de LUPRON para conocer otros eventos informados en diferentes poblaciones de pacientes.

SOBREDOSIS

En ratas, la administración subcutánea de 250 a 500 veces la dosis humana recomendada, expresada según el peso corporal, provocó disnea, disminución de la actividad e irritación local en el lugar de la inyección. No hay evidencia de que exista un equivalente clínico de este fenómeno. En los primeros ensayos clínicos que utilizaron acetato de leuprorelina diario administrado por vía subcutánea en pacientes con cáncer de próstata, las dosis de hasta 20 mg/día durante un máximo de dos años no causaron efectos adversos distintos de los observados con la dosis de 1 mg/día.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

LUPRON DEPOT debe administrarse bajo supervisión de un médico.

Endometriosis: la duración recomendada del tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg solo o en combinación con acetato de noretindrona es de seis meses. La elección de la terapia con LUPRON DEPOT solo o con LUPRON DEPOT más acetato de noretindrona para el tratamiento inicial de los síntomas y signos de endometriosis debe ser realizada por un profesional de atención médica en consulta con el paciente y debe tener en cuenta los riesgos y los beneficios de la adición de noretindrona a LUPRON DEPOT solo.

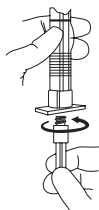
Si los síntomas de endometriosis reaparecen después de una tanda de terapia, puede considerarse una repetición del tratamiento con una tanda de seis meses de LUPRON DEPOT administrado mensualmente y 5 mg diarios de acetato de noretindrona. No puede recomendarse una repetición del tratamiento más allá de esta tanda de seis meses. Se recomienda que se evalúe la densidad ósea antes de que comience la repetición del tratamiento, para asegurar que los valores estén dentro de los límites normales. LUPRON DEPOT solo no se recomienda para una repetición del tratamiento. Si el acetato de noretindrona está contraindicado para la paciente individual, entonces no se recomienda una repetición del tratamiento.

Se recomienda una evaluación del riesgo cardiovascular y el manejo de los factores de riesgo, como el tabaquismo, antes de comenzar el tratamiento con LUPRON DEPOT y acetato de noretindrona.

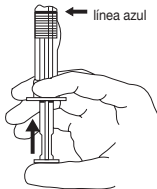
Leiomioma uterino (fibromas): la duración recomendada de la terapia con LUPRON DEPOT 3.75 mg es de hasta 3 meses. Los síntomas asociados con el leiomioma uterino reaparecerán después de la discontinuación de la terapia. Si se contempla un tratamiento adicional con LUPRON DEPOT 3.75 mg, se debe evaluar la densidad ósea antes del inicio de la terapia, a fin de asegurar que los valores se encuentren dentro de los límites normales. La dosis recomendada de LUPRON DEPOT® es 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada), incorporada en una formulación de liberación retardada. Para un rendimiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (prefilled dual chamber syringe, PDS), lea y siga las siguientes instrucciones:

Instrucciones para la reconstitución y administración

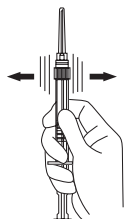
- Las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y administrarse como una inyección intramuscular única.
 - Dado que LUPRON DEPOT no contiene conservantes, la suspensión debe inyectarse inmediatamente o desecharse si no se usa en el plazo de dos horas.
 - Como ocurre con otros fármacos que se inyectan, se debe variar el lugar de la inyección en forma periódica.
- El LUPRON DEPOT polvo se debería inspeccionar visualmente y la jeringa NO DEBERÍA USARSE si se observa que el polvo está aglutinado o apelmazado. 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.
 - Para preparar la inyección, enrosque el émbolo blanco en el tapón del extremo hasta que este comience a girar.



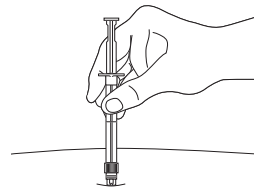
- Sostenga la jeringa en posición VERTICAL. Libere el diluyente EMPUJANDO LENTAMENTE (de 6 a 8 segundos) el émbolo hasta que el primer tapón llegue a la línea azul en la mitad del cilindro.



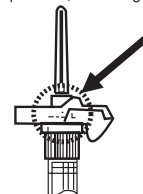
- Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Mezcle las microesferas (polvo) completamente agitando con cuidado la jeringa hasta que el polvo forme una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. Si el polvo se adhiere al tapón o se observa apelmazamiento/aglutinación, golpee suavemente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



- Sostenga 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 inyección con una gasa con alcohol, debe realizar la inyección intramuscular mediante la inserción de la aguja en un ángulo de 90 grados en el área del glúteo, muslo anterior o en el músculo deltoides; los lugares de inyección se deben alternar.



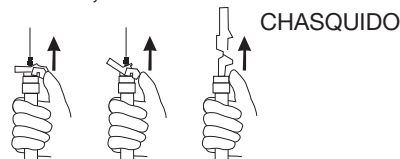
NOTA: La sangre aspirada se vería justo debajo de la conexión Luer lock si accidentalmente se penetrase un vaso sanguíneo. De estar presente, la sangre puede verse a través del dispositivo de seguridad LuproLoc® transparente. Si hay sangre presente, retire la aguja de inmediato. No inyecte el medicamento.



- Inyecte el contenido completo de la jeringa en forma intramuscular al momento de la reconstitución. La suspensión se asienta muy rápido después de la reconstitución; por lo tanto, LUPRON DEPOT debe mezclarse y usarse de inmediato.

DESPUÉS DE LA INYECCIÓN

- 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 esté completamente extendida y se escuche o se sienta un CHASQUIDO.



INFORMACIÓN ADICIONAL

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

PRESENTACIÓN

Cada kit LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) (NDC 0074-3641-03) contiene:

- una jeringa de doble cámara precargada
- un émbolo
- dos gases con alcohol
- un anexo con la información de prescripción completa

Cada jeringa contiene microesferas liofilizadas estériles, que consisten en leuprorelina incorporada en un copolímero biodegradable de ácidos láctico y glicólico. Cuando se mezcla con diluyente, LUPRON DEPOT 3.75 mg se administra como una inyección IM mensual única.

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

REFERENCIAS

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
- American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63: 1172-1193.
- Polovich, M., White, J.M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd. Ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Fabricado por
 AbbVie Inc.
 North Chicago, IL 60064
 Por Takeda Pharmaceutical Company Limited
 Osaka, Japón 540-8645
 TM: marca comercial
 ®: marca comercial registrada
 (Núm. 3641)
 Ref.: 03-A891 octubre de 2013
 ©2013 AbbVie Inc.

201-1952042 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

201-1950988 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie

LupronDepot® 11.25 mg

(acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada)

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LUPRON DEPOT 11.25 mg de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de LUPRON DEPOT 11.25 mg.

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación prolongada) para uso intramuscular
Aprobación inicial en los EE. UU.: 1997

INDICACIONES Y USO

- LUPRON DEPOT 11.25 mg de administración durante 3 meses es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), indicado para:
 - Control de la endometriosis, lo que incluye alivio del dolor y reducción de lesiones endometriósicas. (1.1)
 - En combinación con una tableta de 5 mg de acetato de noretindrona administrada una vez al día como terapia adyuvante: control inicial de los síntomas dolorosos de la endometriosis y control de la reaparición de síntomas. (1.1)

Limitaciones al uso: la tanda de tratamiento inicial de LUPRON DEPOT (ya sea que se use solo o con terapia adyuvante) se limita a 6 meses. Si los síntomas reaparecen, se puede administrar una única tanda de repetición del tratamiento de no más de 6 meses de LUPRON DEPOT más terapia adyuvante. No use LUPRON DEPOT solo para una repetición del tratamiento. La duración total de la terapia con LUPRON DEPOT 11.25 mg más la terapia adyuvante no debe superar los 12 meses debido a inquietudes relativas al impacto adverso en la densidad mineral ósea. (1.1, 5.1)

- LUPRON DEPOT 11.25 mg también está indicado para el uso de manera concomitante con terapia de hierro para la mejora hematológica preoperatoria de pacientes con anemia causada por el leiomioma uterino (fibromas). (1.2)

Limitaciones al uso: el tratamiento recomendado está limitado a una inyección. (1.2, 5.1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Reconstituya el acetato de leuprorelina antes del uso. (2.3)

Endometriosis:

- LUPRON DEPOT 11.25 mg administrado por un proveedor de atención médica como una única inyección intramuscular (IM) una vez cada tres meses hasta llegar a un máximo de dos inyecciones (6 meses de terapia). LUPRON DEPOT se puede administrar solo o en combinación con una tableta diaria de 5 mg de acetato de noretindrona (adyuvante). (2.1)
- Si los síntomas de la endometriosis reaparecen después de la tanda de terapia inicial, se puede considerar una repetición del tratamiento durante no más de seis meses, pero solo con la adición de terapia adyuvante con acetato de noretindrona. No administre una repetición del tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg solo. (2.1)
- Evalúe la densidad ósea antes de dar inicio a la repetición del tratamiento. (2.1, 5.1)

Fibromas:

- La dosis recomendada de LUPRON DEPOT 11.25 mg es una inyección IM. (2.1)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Suspensión de liberación retardada para inyección: 11.25 mg de polvo liofilizado para reconstitución en una jeringa de doble cámara. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a GnRH, agonistas de GnRH o a cualquiera de los excipientes en LUPRON DEPOT 11.25 mg. (4, 5.3)
- Sangrado anormal no diagnosticado en el útero. (4)
- Embarazo o embarazo sospechado. (4, 8.1)
- Lactancia. (4)

Cuando se considere la terapia adyuvante con acetato de noretindrona, consulte también la sección Contraindicaciones en el prospecto del envase de acetato de noretindrona. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pérdida de densidad mineral ósea: no supere la duración del tratamiento para la endometriosis que figura en la etiqueta. No use más de una inyección para mejora hematológica preoperatoria en mujeres con fibromas. (1.1, 1.2, 5.1)
- Descarte un embarazo antes de comenzar el tratamiento e interrumpa el uso si se produce un embarazo. Use métodos anticonceptivos no hormonales solamente. (5.2)
- Se han informado reacciones alérgicas serias con LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada). (5.3)
- Cuando se use terapia adyuvante con acetato de noretindrona, consulte también la sección Advertencias y precauciones en el prospecto del envase del acetato de noretindrona. (5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas relacionadas más frecuentes (>10 %) que se produjeron en ensayos clínicos fueron sofocos/sudores, dolor de cabeza/migraña, disminución de la libido, depresión/labilidad emocional, mareos, náuseas/vómitos, dolor, vaginitis y aumento de peso. (6.1)

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Pediatría: la seguridad y la efectividad de LUPRON DEPOT para el tratamiento de la endometriosis o fibromas no se ha establecido en mujeres menores de 18 años de edad. (8.4)
- Geriatría: LUPRON DEPOT 11.25 mg no ha sido estudiado en mujeres mayores de 65 años ni está indicado en esta población. (8.5)

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 4/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- Endometriosis
- Leiomioma uterino (fibromas)

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Información de administración de dosis
- Diferentes formulaciones de LUPRON DEPOT
- Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pérdida de densidad mineral ósea
- Riesgo para el embarazo
- Reacciones alérgicas serias
- Exacerbación inicial de los síntomas
- Convulsiones
- Depresión clínica

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Interacciones farmacológicas
- Interacciones farmacológicas/con los análisis de laboratorio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Madres lactantes
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Endometriosis
- Fibromas

16 INFORMACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Endometriosis

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) administrado cada 3 meses está indicado para el manejo de la endometriosis, incluidos el alivio del dolor y la reducción de las lesiones endometriósicas. La estadificación laparoscópica de la endometriosis no se correlaciona necesariamente con la gravedad de los síntomas.

LUPRON DEPOT 11.25 mg en combinación con una tableta de 5 mg de acetato de noretindrona administrada una vez al día como terapia adyuvante también está indicado para el control inicial de los síntomas dolorosos de la endometriosis y control de la reaparición de síntomas.

Al uso de acetato de noretindrona en combinación con LUPRON DEPOT 11.25 mg se lo denomina terapia adyuvante y está destinado a reducir la pérdida de densidad mineral ósea (bone mineral density, BMD) y a reducir los síntomas vasomotores

asociados al uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg. Decida entre el uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg solo o LUPRON DEPOT 11.25 mg más terapia adyuvante con acetato de noretindrona para el control inicial de los síntomas y los signos de endometriosis en consulta con el paciente, mediante la consideración de los riesgos y beneficios de agregar noretindrona a LUPRON DEPOT 11.25 mg (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*). Para el uso seguro y eficaz del acetato de noretindrona, consulte la información de prescripción del acetato de noretindrona.

Limitaciones al uso: La duración del uso está limitada debido a inquietudes acerca del impacto negativo en la densidad mineral ósea (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*). La tanda de tratamiento inicial de LUPRON DEPOT 11.25 mg (ya sea que se use solo o con terapia adyuvante) se limita a seis meses. Una única tanda de repetición del tratamiento de no más de seis meses de LUPRON DEPOT 11.25 mg más terapia adyuvante con acetato de noretindrona se puede administrar después de la tanda inicial del tratamiento si reaparecen los síntomas. No use LUPRON DEPOT 11.25 mg solo para una repetición del tratamiento. La duración total de la terapia con LUPRON DEPOT 11.25 mg más terapia adyuvante no debe superar los 12 meses (*consulte Dosificación y administración [2.1]*).

1.2 Leiomioma uterino (fibromas)

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) usado de manera concomitante con terapia de hierro está indicado para la mejora hematológica preoperatoria de pacientes con anemia causada por fibromas. Considere un período de prueba de un mes con hierro solo, dado que algunas pacientes responderán al hierro solo (*consulte Estudios clínicos [14.3]*). Puede agregarse LUPRON DEPOT 11.25 mg si la respuesta al hierro solo se considera inadecuada. La terapia adyuvante con acetato de noretindrona **no** está garantizada para esta indicación.

Limitaciones al uso: el tratamiento recomendado es de una inyección de LUPRON DEPOT 11.25 mg. Esta forma de dosificación está indicada solo para mujeres para las cuales se considera necesaria la supresión hormonal por tres meses.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de administración de dosis

Endometriosis

Tabla 1. Tratamiento de la endometriosis con LUPRON DEPOT 11.25 mg

Tratamiento inicial (el tratamiento inicial está limitado a 6 meses)	Reaparición de síntomas (la repetición del tratamiento está limitada a 6 meses)
LUPRON DEPOT 11.25 mg IM cada 3 meses para 1 a 2 dosis con o sin terapia adyuvante concomitante oral con 5 mg diarios de acetato de noretindrona	No use LUPRON DEPOT 11.25 mg sin terapia adyuvante para la reaparición de los síntomas. Evalúe la BMD antes de la repetición del tratamiento. (<i>Consulte Advertencias y Precauciones [5.1]</i>). LUPRON DEPOT 11.25 mg IM cada 3 meses para 1 a 2 dosis con terapia adyuvante concomitante oral con 5 mg diarios de acetato de noretindrona (durante un máximo de 12 meses de tratamiento en total).

Fibromas

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT 11.25 mg es de una inyección IM, lo que proporciona una tanda de tratamiento de tres meses.

2.2 Diferentes formulaciones de LUPRON DEPOT

Debido a las diferentes características de liberación de las formulaciones, **no** administre una dosis fraccional de LUPRON DEPOT 11.25 mg administrado cada 3 meses, dado que esto no es equivalente a la misma dosis de la formulación mensual de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

2.3 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

- Reconstituya y administre las microesferas liofilizadas como una inyección intramuscular única según se indica a continuación.
- Inyecte la suspensión de LUPRON DEPOT 11.25 mg de inmediato o deséchela si no se usa en el término de dos horas, dado que esta no contiene conservantes.

- Inspeccione visualmente el polvo de LUPRON DEPOT 11.25 mg. **No use** 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.
- Para preparar para la inyección, enrosque el émbolo blanco en el tapón del extremo hasta que el tapón comience a girar (consulte la Figura A y la Figura B).

Figura A:

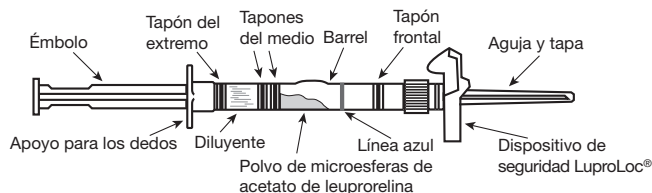
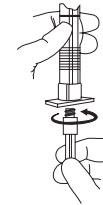
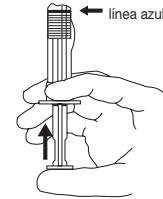


Figura B:



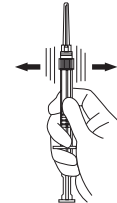
- Sostenga la jeringa en posición **VERTICAL**. Libere el diluyente **EMPUJANDO LENTAMENTE** el émbolo durante 6 a 8 segundos hasta que el primer tapón del medio llegue a la **línea azul** en la mitad del cilindro (consulte la Figura C).

Figura C:



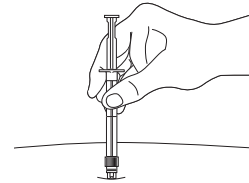
- Mantenga la jeringa en posición **vertical**. Mezcle las microesferas (polvo) completamente agitando con cuidado la jeringa hasta que el polvo forme una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. Si el polvo se adhiere al tapón o se observa apelmazamiento/aglutinación, golpee suavemente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

Figura D:



- 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 mediante la inserción de la aguja en un ángulo de 90 grados en el área del glúteo, el muslo anterior o el deltoides. Los lugares de inyección se deben alternar (consulte la Figura E).

Figura E:



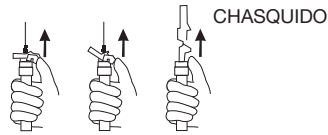
Nota: Si se penetra por accidente un vaso sanguíneo, la sangre aspirada será visible justo debajo de la conexión Luer lock (consulte la Figura F) y podrá verse a través del dispositivo de seguridad transparente LuproLoc®. Si hay sangre presente, retire la aguja de inmediato. No inyecte el medicamento.

Figura F:



- Inyecte el contenido completo de la jeringa en forma 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 G).



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

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) para administración durante 3 meses contiene acetato de leuporelina y es un polvo liofilizado para reconstitución con el diluyente suministrado en una jeringa precargada de doble cámara.

4 CONTRAINDICACIONES

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) está contraindicado en mujeres que presentan lo siguiente:

- Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), análogos agonistas de la GnRH o cualquiera de los excipientes de LUPRON DEPOT 11.25 mg (consulte *Advertencias y precauciones* [5.3] y *Reacciones adversas* [6.2])
- Sangrado anormal no diagnosticado en el útero
- Embarazo conocido, sospechado o planificado durante la terapia (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2] y *Uso en poblaciones específicas* [8.1])
- Mujeres en período de lactancia (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2] y *Uso en poblaciones específicas* [8.3])

Al considerar la terapia adyuvante con acetato de noretindrona, consulte también la sección **Contraindicaciones** en el prospecto del envase de acetato de noretindrona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Al considerar la terapia adyuvante con acetato de noretindrona, consulte también la sección **Advertencias y precauciones** en el prospecto del envase del acetato de noretindrona.

5.1 Pérdida de densidad mineral ósea

LUPRON DEPOT 11.25 mg induce un estado hipostrogénico que produce una pérdida de densidad mineral ósea (BMD), parte de la cual es posible que no sea reversible. El uso concomitante del acetato de noretindrona (terapia adyuvante) es efectivo en la reducción de la pérdida de BMD que se produce con el acetato de leuporelina (consulte *Estudios clínicos* [14.2]). Sin embargo, la duración del uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg más terapia adyuvante para la endometriosis está limitado a dos tandas de seis meses de tratamiento debido a inquietudes sobre el impacto negativo en la BMD. Evalúe la BMD antes de la repetición del tratamiento. No repita el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg solo (consulte *Indicaciones y uso* [1.1]).

La duración del uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg para la mejora hematológica preoperatoria en mujeres con fibromas se limita a una tanda de tres meses de tratamiento (consulte *Indicaciones y uso* [1.2]). Los síntomas asociados con los fibromas reaparecerán después de la discontinuación de la terapia.

En mujeres con factores de riesgo importantes de disminución de la BMD, como consumo crónico de alcohol (>3 unidades por día) o tabaco, antecedentes familiares contundentes de osteoporosis o consumo crónico de fármacos que pueden disminuir la BMD, como anticonvulsivos o corticoesteroides, el uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg puede presentar un riesgo adicional, y deben ponderarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios.

5.2 Riesgo para el embarazo

LUPRON DEPOT 11.25 mg puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Descarte un embarazo antes de iniciar el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg. Cuando se utiliza en la dosis y el intervalo de dosificación recomendados, LUPRON DEPOT 11.25 mg generalmente inhibe la ovulación e interrumpe la menstruación. Sin embargo, recibir LUPRON DEPOT 11.25 mg no asegura la anticoncepción. Por lo tanto, las pacientes deben utilizar métodos no hormonales de anticoncepción. Recomiende a las pacientes notificar a su proveedor de atención médica si creen que podrían estar embarazadas. Interrumpa la administración de LUPRON DEPOT 11.25 mg si una paciente queda embarazada durante el tratamiento e informe a la paciente el posible riesgo para el feto (consulte *Contraindicaciones* [4] y *Uso en poblaciones específicas* [8.1]).

5.3 Reacciones alérgicas serias

En los ensayos clínicos de LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) se informaron eventos adversos de asma en mujeres con antecedentes preexistentes de asma, sinusitis y alergias ambientales o a fármacos. Se han informado síntomas que coinciden con un proceso anafiláctico o asmático posterior a la comercialización.

5.4 Exacerbación inicial de los síntomas

Luego de la primera dosis de LUPRON DEPOT 11.25 mg, los esteroides sexuales aumentan temporalmente por encima de los valores iniciales debido al efecto fisiológico del fármaco. Por lo tanto, puede observarse un aumento en los síntomas asociados con la endometriosis durante los días iniciales de terapia, pero estos deberían disiparse con la terapia continuada.

5.5 Convulsiones

Ha habido informes posteriores a la comercialización de convulsiones en pacientes que recibían terapia con acetato de leuporelina. Estas incluyeron pacientes con y sin medicamentos concurrentes y enfermedades comórbidas.

5.6 Depresión clínica

Puede presentarse depresión o esta puede empeorar durante el tratamiento con acetato de noretindrona. Observe atentamente a las mujeres con antecedentes de depresión y considere la posibilidad de interrumpir el acetato de noretindrona si reaparece la depresión en un grado serio.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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 clínica.

LUPRON DEPOT (monoterapia)

La seguridad de LUPRON DEPOT 11.25 mg para las indicaciones de endometriosis y fibromas se estableció sobre la base de estudios en adultos adecuados y bien controlados de LUPRON DEPOT 3.75 mg para administración durante 1 mes y en un ensayo único de LUPRON DEPOT 11.25 mg. La seguridad de LUPRON DEPOT 3.75 mg se evaluó en seis estudios clínicos en los cuales se trató a un total de 332 mujeres durante un máximo de seis meses. A las mujeres se las trató con inyecciones IM mensuales de LUPRON DEPOT 3.75 mg. El rango de edad de la población fue de 18 a 53 años.

Reacciones adversas (>1 %) que provocaron la interrupción del estudio

En los seis estudios, 1.8 % de las pacientes tratadas con LUPRON DEPOT 3.75 mg interrumpieron su participación de manera prematura debido a sofocos.

Reacciones adversas frecuentes

LUPRON DEPOT 3.75 mg se usó en ensayos clínicos controlados que estudiaron el fármaco en 166 pacientes con endometriosis y 166 pacientes con fibromas uterinos. Las reacciones adversas informadas en ≥5 % de las pacientes en cualquiera de estas poblaciones se observan en las siguientes tablas.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en ≥5 % de las pacientes que recibieron LUPRON DEPOT para endometriosis (2 estudios)

	LUPRON DEPOT 3.75 mg N = 166	Danazol N = 136	Placebo N = 31
	%	%	%
Sofocos/sudores*	84	57	29
Dolor de cabeza*	32	22	6
Vaginitis*	28	17	0
Depresión/labilidad emocional*	22	20	3
Dolor general	19	16	3
Aumento/pérdida de peso	13	26	0
Náuseas/vómitos	13	13	3
Disminución de la libido*	11	4	0
Mareos	11	3	0
Acné	10	20	0
Reacciones cutáneas	10	15	3
Trastorno de las articulaciones*	8	8	0
Edema	7	13	3
Parestesias	7	8	0
Alteraciones GI*	7	6	3
Trastornos neuromusculares*	7	13	0
Cambios/sensibilidad/dolor en las mamas*	6	9	0
Nerviosismo*	5	8	0

En estos mismos estudios, los síntomas informados en <5 % de las pacientes incluyeron: *El cuerpo en su totalidad*: reacciones en el lugar de la inyección; *sistema cardiovascular*: palpitaciones, síncope, taquicardia; *sistema digestivo*: cambios en el apetito, boca seca, sed; *sistema endocrino*: efectos tipo androgénicos; *sistema hemático y linfático*: equimosis; *sistema nervioso*: ansiedad*, trastornos del sueño/insomnio*, delirios, trastornos de la memoria y la personalidad; *piel y apéndices cutáneos*: alopecia, trastornos en el cabello; *sentidos especiales*: trastornos oftalmológicos*; *sistema urogenital*: disuria*, lactación.

* = Posible efecto de la disminución de los estrógenos.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de las pacientes con fibromas uterinos (4 estudios)

	LUPRON DEPOT 3.75 mg N = 166	Placebo N = 163
	%	%
Sofocos/sudores*	73	18
Dolor de cabeza*	26	18
Vaginitis*	11	2
Depresión/labilidad emocional*	11	4
Astenia	8	5
Dolor general	8	6
Trastorno de las articulaciones*	8	3
Edema	5	1
Náuseas/vómitos	5	4
Nerviosismo*	5	1

En estos mismos estudios, los síntomas informados en $<5\%$ de las pacientes incluyeron: *El cuerpo en su totalidad*: olor corporal, síndrome gripal, reacciones en el lugar de la inyección; *sistema cardiovascular*: taquicardia; *sistema digestivo*: cambios en el apetito, boca seca; *sistema endocrino*: efectos tipo androgénicos; *sistema nervioso*: ansiedad*, trastornos del sueño/insomnio*; *sistema respiratorio*: rinitis; *piel y apéndices cutáneos*: trastorno en las uñas; *sentidos especiales*: conjuntivitis, alteración del gusto; *sistema urogenital*: trastornos menstruales.

* = Posible efecto de la disminución de los estrógenos.

En un ensayo clínico controlado que utilizó la formulación de LUPRON DEPOT administrado mensualmente, las pacientes con diagnóstico de fibromas uterinos recibieron una dosis más alta (7.5 mg) de LUPRON DEPOT. Las reacciones adversas observadas con esta dosis que no se observaron con la dosis más baja incluyeron galactorrea, pielonefritis e incontinencia urinaria. Por lo general, se observó una mayor incidencia de efectos hipostrogénicos en la dosis más alta.

En un ensayo de farmacocinética en 20 participantes sanas de sexo femenino que recibieron LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada), se informaron algunas reacciones adversas con esta formulación que no se informaron anteriormente, lo que incluyó edema facial.

En un estudio de fase 4 en pacientes con endometriosis que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg (N = 20) o LUPRON DEPOT 11.25 mg (N = 21), ambos grupos de pacientes informaron reacciones adversas similares. En general, los perfiles de seguridad de las dos formulaciones fueron comparables en este estudio.

LUPRON DEPOT con terapia adyuvante con acetato de noretindrona

La seguridad de administrar en forma concomitante LUPRON DEPOT y acetato de noretindrona se evaluó en dos estudios clínicos en los cuales se trató a un total de 242 mujeres con endometriosis durante un máximo de un año. Las mujeres fueron tratadas con inyecciones IM administradas mensualmente de acetato de leuprorelina 3.75 mg (13 inyecciones) solo o inyecciones IM administradas mensualmente de acetato de leuprorelina 3.75 mg (13 inyecciones) más 5 mg diarios de acetato de noretindrona. El rango de edad de la población fue de 17 a 43 años. La mayoría de las pacientes fueron caucásicas (87 %).

Un estudio fue un ensayo clínico controlado en el cual 106 mujeres fueron aleatorizadas a un año de tratamiento con LUPRON DEPOT solo o con LUPRON DEPOT y acetato de noretindrona. El otro estudio fue un estudio clínico abierto y de grupo único en 136 mujeres de un año de tratamiento con LUPRON DEPOT más acetato de noretindrona, con un seguimiento durante un máximo de 12 meses después de completar el tratamiento.

Reacciones adversas ($>1\%$) que provocaron la interrupción del estudio

En el estudio controlado, el 18 % de las pacientes tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT y el 18 % de las pacientes tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT más acetato de noretindrona interrumpieron la terapia debido a reacciones adversas, con mayor frecuencia sofocos (6 %) e insomnio (4 %) en el grupo de LUPRON DEPOT solo, y sofocos y labilidad emocional (4 % cada uno) en el grupo de LUPRON DEPOT más noretindrona.

En el estudio abierto, el 13 % de las pacientes tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT más acetato de noretindrona interrumpieron la terapia debido a reacciones adversas, con mayor frecuencia depresión (4 %) y acné (2 %).

Reacciones adversas frecuentes

En la Tabla 4, se enumeran las reacciones adversas observadas en al menos el 5 % de las pacientes en cualquier grupo de tratamiento durante los primeros 6 meses de tratamiento en los dos estudios clínicos adyuvantes, en los cuales las pacientes recibieron tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente con o sin tratamiento concomitante con acetato de noretindrona. Las reacciones adversas que se presentaron con mayor frecuencia observadas en estos estudios fueron sofocos y dolores de cabeza.

Tabla 4. Reacciones adversas que se presentaron en los primeros seis meses de tratamiento en $\geq 5\%$ de las pacientes con endometriosis

	Estudio controlado		Estudio abierto
	LD solo*	LD/N†	LD/N†
	N = 51	N = 55	N = 136
Reacciones adversas	%	%	%
Cualquier reacción adversa	98	96	93
Sofocos/sudores	98	87	57
Dolor de cabeza/migraña	65	51	46
Depresión/labilidad emocional	31	27	34
Insomnio/Trastorno del sueño	31	13	15
Náuseas/vómitos	25	29	13
Dolor	24	29	21
Vaginitis	20	15	8
Astenia	18	18	11
Mareos/vértigo	16	11	7
Alteración de la función intestinal (estreñimiento, diarrea)	14	15	10
Aumento de peso	12	13	4
Disminución de la libido	10	4	7
Nerviosismo/ansiedad	8	4	11
Cambios/dolor/sensibilidad en las mamas	6	13	8
Trastorno de la memoria	6	2	4
Reacción cutánea/de la membrana mucosa	4	9	11
Molestias GI (dispepsia, flatulencia)	4	7	4
Efectos tipo androgénicos (acné, alopecia)	4	5	18
Cambios en el apetito	4	0	6
Reacción en el lugar de la inyección	2	9	3
Trastorno neuromuscular (calambres en las piernas, parestesia)	2	9	3
Trastornos menstruales	2	0	5
Edema	0	9	7

* LD solo = LUPRON DEPOT 3.75 mg

† LD/N = LUPRON DEPOT 3.75 mg más 5 mg de acetato de noretindrona

En el ensayo clínico controlado, 50 de 51 (98 %) pacientes en el grupo de LUPRON DEPOT 3.75 mg y 48 de 55 (87 %) pacientes en el grupo de LUPRON DEPOT 3.75 mg más acetato de noretindrona informaron haber experimentado sofocos en una o más ocasiones durante el tratamiento.

En la Tabla 5, se presentan los datos sobre sofocos en el último mes de tratamiento.

Tabla 5. Sofocos en el mes anterior a la visita de evaluación (estudio controlado)

Visita de evaluación	Grupo de tratamiento	Cantidad de pacientes que informaron sofocos		Cantidad de días con sofocos		Cantidad máxima de sofocos en 24 horas	
		N	(%)	N ²	Media	N ²	Media
Semana 24	LD solo*	32/37	86	37	19	36	5.8
	LD/N†	22/38	58 ¹	38	7 ¹	38	1.9 ¹

* LD solo = LUPRON DEPOT 3.75 mg

† LD/N = LUPRON DEPOT 3.75 mg más 5 mg de acetato de noretindrona

¹Significativamente menos desde el punto de vista estadístico que el grupo de LD solo (p < 0.01).

²Cantidad de pacientes evaluadas.

Reacciones adversas serias

Infección de las vías urinarias, cálculos renales, depresión
Cambios en los valores de laboratorio durante el tratamiento

Enzimas hepáticas

El 3 % de las pacientes con fibromas uterinos que recibieron tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg con administración durante 1 mes manifestaron valores de transaminasa posteriores al tratamiento que fueron, al menos, dos veces el valor inicial y estuvieron por encima del límite superior del rango normal. Ninguno de los aumentos de laboratorio estuvo asociado con los síntomas clínicos.

En los dos ensayos clínicos de mujeres con endometriosis, 4 de 191 pacientes que recibieron acetato de leuprorelina más acetato de noretindrona durante un máximo de 12 meses desarrollaron niveles elevados de SGPT (por lo menos, el doble del límite superior de lo normal) y 2 de 136 desarrollaron niveles elevados de GGT. Cinco de los 6 aumentos se observaron después de los 6 meses de tratamiento. Ninguno estuvo asociado con una concentración elevada de bilirrubina.

Lípidos

Los triglicéridos aumentaron por encima del límite superior de lo normal en el 12 % de las pacientes con endometriosis que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg y el 32 % de las participantes que recibieron LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada).

De esas pacientes con endometriosis y fibromas uterinos cuyos valores de colesterol anteriores al tratamiento estaban dentro del rango normal, el cambio medio después de la terapia fue de +16 mg/dl a +17 mg/dl en las pacientes con endometriosis y de +11 mg/dl a +29 mg/dl en las pacientes con fibromas uterinos. En las pacientes con endometriosis, los aumentos respecto de los valores anteriores al tratamiento fueron estadísticamente significativos ($p < 0.03$). Esencialmente, no hubo ningún aumento en la relación LDL/HDL en pacientes de ninguna de las poblaciones que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Los cambios porcentuales con respecto al inicio para los lípidos séricos y los porcentajes de pacientes con valores de lípidos séricos fuera del rango normal en los dos estudios de acetato de leuprorelina y acetato de noretindrona se resumen en las tablas que figuran a continuación. El impacto principal de agregar acetato de noretindrona al tratamiento con LUPRON DEPOT fue una disminución en el colesterol HDL sérico y un aumento en la relación LDL/HDL.

Tabla 6. Lípidos séricos: cambios porcentuales medios con respecto a los valores iniciales en la Semana 24 del tratamiento

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg más 5 mg diarios de acetato de noretindrona			
	Estudio controlado (n = 39)		Estudio controlado (n = 41)		Estudio abierto (n = 117)	
	Valor inicial*	Sem. 24 % de cambio	Valor inicial*	Sem. 24 % de cambio	Valor inicial*	Sem. 24 % de cambio
Colesterol total	170.5	9.2 %	179.3	0.2 %	181.2	2.8 %
Colesterol HDL	52.4	7.4 %	51.8	-18.8 %	51.0	-14.6 %
Colesterol LDL	96.6	10.9 %	101.5	14.1 %	109.1	13.1 %
Relación LDL/HDL	2.0†	5.0 %	2.1†	43.4 %	2.3†	39.4 %
Triglicéridos	107.8	17.5 %	130.2	9.5 %	105.4	13.8 %

* mg/dl
† relación

Los cambios con respecto al inicio tendieron a ser mayores en la Semana 52. Después del tratamiento, los niveles medios de lípidos séricos de las pacientes con datos de seguimiento regresaron a los valores anteriores al tratamiento.

Tabla 7. Porcentaje de pacientes con valores de lípidos séricos fuera del rango normal

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg más 5 mg diarios de acetato de noretindrona			
	Estudio controlado (n = 39)		Estudio controlado (n = 41)		Estudio abierto (n = 117)	
	Sem. 0	Sem. 24*	Sem. 0	Sem. 24*	Sem. 0	Sem. 24*
Colesterol total (>240 mg/dl)	15 %	23 %	15 %	20 %	6 %	7 %
Colesterol HDL (<40 mg/dl)	15 %	10 %	15 %	44 %	15 %	41 %
Colesterol LDL (>160 mg/dl)	0 %	8 %	5 %	7 %	9 %	11 %
Relación LDL/HDL (>4.0)	0 %	3 %	2 %	15 %	7 %	21 %
Triglicéridos (>200 mg/dl)	13 %	13 %	12 %	10 %	5 %	9 %

* Incluye a todas las pacientes independientemente del valor inicial.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de la monoterapia con LUPRON DEPOT o de LUPRON DEPOT con terapia adyuvante con acetato de noretindrona. 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.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, con otras formas de dosificación y en las mismas o diferentes poblaciones, se informaron las siguientes reacciones adversas:

- Reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas, erupción, urticaria y de fotosensibilidad).
- Cambios del estado de ánimo, incluida depresión.
- Pensamientos suicidas e intento de suicidio.
- Síntomas que coinciden con un proceso anafiláctico o asmático.
- Reacciones localizadas que incluyen induración y absceso en el lugar de la inyección.
- Síntomas que coinciden con la fibromialgia (p. ej., dolor de las articulaciones y muscular, dolores de cabeza, trastornos del sueño, problemas gastrointestinales y falta de aliento), tanto de forma individual como colectiva.

Otras reacciones adversas informadas son las siguientes:

- **Trastorno hepato-biliar:** lesión hepática seria.
- **Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:** fractura de la columna vertebral.
- **Investigaciones:** disminución del recuento de glóbulos blancos.
- **Trastorno musculoesquelético y del tejido conjuntivo:** síntomas similares a tenosinovitis.
- **Trastorno del sistema nervioso:** convulsión, neuropatía periférica, parálisis.
- **Trastorno vascular:** hipotensión, hipertensión.

Se han informado reacciones tromboticas y tromboembólicas venosas y arteriales serias, lo que incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio.

Apoplejía hipofisaria

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado casos de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico secundario al infarto de la hipófisis) después de la administración de acetato de leuprorelina y otros agonistas de la GnRH. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario; la mayoría de los casos de apoplejía hipofisaria ocurrió dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos casos en el lapso de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se ha presentado como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se ha requerido atención médica inmediata.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas basados en la farmacocinética con LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada). Sin embargo, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas asociadas con enzimas citocromo P450 (consulte *Farmacología clínica* [12.3]).

7.2 Interacciones farmacológicas/con los análisis de laboratorio

La administración de LUPRON DEPOT 11.25 mg en dosis terapéuticas provoca la supresión del sistema hipofisario y gonadal. En general, la función normal se restablece dentro de un plazo de tres meses después de interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, las pruebas diagnósticas de las funciones gonadotrófica hipofisaria y gonadal realizadas durante el tratamiento y hasta tres meses después de la discontinuación de LUPRON DEPOT pueden verse afectadas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de embarazo X (consulte *Contraindicaciones* [4]).

Efectos teratogénicos

LUPRON DEPOT 11.25 mg está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas mientras reciben el fármaco (consulte *Contraindicaciones* [4]). Antes de comenzar el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg y durante este, determine si la paciente está embarazada. LUPRON DEPOT 11.25 mg no es un anticonceptivo. En las mujeres con capacidad reproductiva, debe utilizarse un método no hormonal de anticoncepción (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2]).

LUPRON DEPOT 11.25 mg puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Cuando se administró a conejos el día 6 de preñez en dosis de prueba de 0.00024, 0.0024 y 0.024 mg/kg (1/300 a 1/3 de la dosis humana), el acetato de leuprorelina ocasionó un aumento relacionado con la dosis en las anomalías fetales importantes. Estudios similares en ratas no lograron demostrar un aumento de las malformaciones fetales. Hubo un aumento de la mortalidad fetal y disminución de los pesos fetales con las dosis más altas de LUPRON DEPOT en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg/kg) en ratas (consulte *Farmacología no clínica* [13.1]).

8.3 Madres lactantes

No use LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) en madres lactantes porque no se han determinado los efectos de LUPRON DEPOT en la lactancia y/o en el niño amamantado.

Se desconoce si LUPRON DEPOT 11.25 mg se excreta en la leche materna.

Se han identificado cantidades detectables de progestinas en la leche de madres que las recibían (consulte *Contraindicaciones* [4]).

8.4 Uso pediátrico

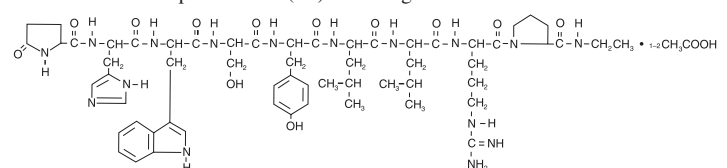
LUPRON DEPOT 11.25 mg no está indicado en adolescentes premenárquicas. La seguridad y la efectividad de LUPRON DEPOT 11.25 mg para el tratamiento de la endometriosis o fibromas no se ha establecido en mujeres menores de 18 años de edad.

8.5 Uso geriátrico

LUPRON DEPOT 11.25 mg no está indicado en mujeres posmenopáusicas y no se ha estudiado en esta población.

11 DESCRIPCIÓN

El acetato de leuprorelina es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH), un agonista de la GnRH. El nombre químico es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal) con la siguiente fórmula estructural:



LUPRON DEPOT de 11.25 mg para administración de 3 meses está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene microsferas liofilizadas estériles que, cuando se mezclan con diluyente, se convierten en suspensión, para administrarse en forma de inyección intramuscular.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses contiene acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada (11.25 mg), ácido poliláctico (99.3 mg) y D-manitol (19.45 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.

Durante la fabricación de LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses, se pierde el ácido acético y queda el péptido.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El acetato de leuporelina es un análogo de la GnRH de acción prolongada. Una inyección única de LUPRON DEPOT da como resultado una estimulación inicial seguida de una supresión prolongada de las gonadotropinas hipofisarias. La administración de dosis reiterada a intervalos trimestrales (LUPRON DEPOT 11.25 mg) deriva en una disminución de la secreción de esteroides gonadales. En consecuencia, los tejidos y las funciones que dependen de los esteroides gonadales para su mantenimiento se vuelven quiescentes. Este efecto es reversible al discontinuarse la terapia con el fármaco. El acetato de leuporelina no es activo cuando se administra por vía oral.

12.2 Farmacodinámica

En un estudio de farmacocinética/farmacodinámica de LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) en participantes sanas de sexo femenino (N = 20), la aparición de supresión de estradiol se observó en las participantes individuales entre el día 4 y la semana 4 después de la dosificación. A la tercera semana después de la inyección, la concentración media de estradiol (8 pg/ml) estuvo en el rango menopáusico. Durante todo el resto del período de dosificación, los niveles séricos medios de estradiol oscilaron del rango menopáusico a la fase folicular temprana.

El estradiol sérico se suprimió a ≤ 20 pg/ml en todas las participantes en cuatro semanas y se mantuvo suprimido (≤ 40 pg/ml) en el 80 % de las participantes hasta el final del intervalo de dosificación de 12 semanas, momento en el cual dos de estas participantes tuvieron un valor de entre 40 y 50 pg/ml. Cuatro participantes más tuvieron, al menos, dos elevaciones consecutivas de los niveles de estradiol (rango de 43 a 240 pg/ml) durante el intervalo de dosificación de 12 semanas, pero no hubo indicaciones de función lútea para ninguna de las participantes durante este período.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Cuatro horas después de la aplicación de una inyección única de la formulación para tres meses de LUPRON DEPOT 11.25 mg en mujeres, se observó una concentración plasmática media de leuporelina de 36.3 ng/ml. La leuporelina pareció liberarse a una velocidad constante después de la aparición de niveles de estado estable durante la tercera semana después de la dosificación, y los niveles medios luego disminuyeron gradualmente a valores cercanos al límite más bajo de detección antes de las 12 semanas. La concentración media (\pm desviación estándar) de leuporelina desde la semana 3 hasta la 12 fue de 0.23 ± 0.09 ng/ml. Sin embargo, el ensayo que se utilizó en el estudio no pudo distinguir la leuporelina intacta ni un metabolito inactivo principal. La liberación inicial, seguida de la rápida disminución a un nivel de estado estable, fue similar al patrón de liberación visto con la formulación mensual.

En un estudio de farmacocinética/farmacodinámica de pacientes con endometriosis, se administraron 11.25 mg de LUPRON DEPOT intramuscular (n = 19) cada 12 semanas o 3.75 mg de LUPRON DEPOT intramuscular (n = 15) cada 4 semanas durante 24 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los cambios de la concentración de estradiol sérico con respecto al inicio entre los 2 grupos de tratamiento.

Distribución

El volumen de distribución medio en estado estable 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 %.

Metabolismo

En voluntarios sanos de sexo masculino, un bolo de 1 mg de leuporelina administrado por vía intravenosa reveló que el aclaramiento sistémico medio fue de 7.6 l/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas, en función de un modelo bicompartmental.

Las concentraciones plasmáticas de metabolito I, un péptido inactivo más pequeño, medidas en 5 pacientes con cáncer de próstata alcanzaron una concentración máxima de 2 a 6 horas después de la dosificación y fueron aproximadamente el 6 % de la concentración máxima del fármaco original. Una semana después de la dosificación, las concentraciones plasmáticas medias de M-I fueron aproximadamente del 20 % de las concentraciones medias de leuporelina.

Excreción

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.

Uso en poblaciones específicas

No se ha evaluado la farmacocinética de LUPRON DEPOT en pacientes con deterioro hepático y renal.

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada). No obstante, dado que el acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada es un péptido que se degrada principalmente mediante peptidasa y no mediante enzimas citocromo P450, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas asociadas a la enzima citocromo P450.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se realizó un estudio de carcinogénesis de dos años 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 altas (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 las 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 han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuporelina utilizando sistemas bacterianos y mamíferos. Estos estudios no proporcionaron evidencia alguna de un potencial mutagénico.

Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (>18 años de edad) con acetato de leuporelina y análogos similares han mostrado la reversibilidad de la supresión de la fertilidad cuando se interrumpe la administración del fármaco después de la administración continua durante períodos de hasta 24 semanas. Aunque no se haya completado ningún estudio clínico en niños para evaluar la reversibilidad completa de la supresión de la fertilidad, los estudios en animales (ratas y monos prepubéres y adultos) con acetato de leuporelina y otros análogos de la GnRH han demostrado recuperación funcional.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de LUPRON DEPOT 11.25 mg para la administración durante 3 meses para las siguientes indicaciones se han establecido sobre la base de estudios en adultos adecuados y bien controlados (consulte la Tabla 8) de LUPRON DEPOT 3.75 mg para la administración durante 1 mes y en un ensayo único de LUPRON DEPOT 11.25 mg para la administración durante 3 meses:

- El control de la endometriosis, lo que incluye alivio del dolor y reducción de lesiones endometriósicas
- El control inicial de la endometriosis y el control de la reaparición de síntomas (con terapia adyuvante con acetato de noretindrona)
- La mejora hematológica preoperatoria de pacientes con anemia causada por leiomioma uterino (con terapia de hierro)

Consulte *Estudios clínicos* (14.1, 14.2, y 14.3) para conocer los resultados de los estudios adecuados y bien controlados en estas afecciones.

14.1 Endometriosis

Monoterapia con LUPRON DEPOT

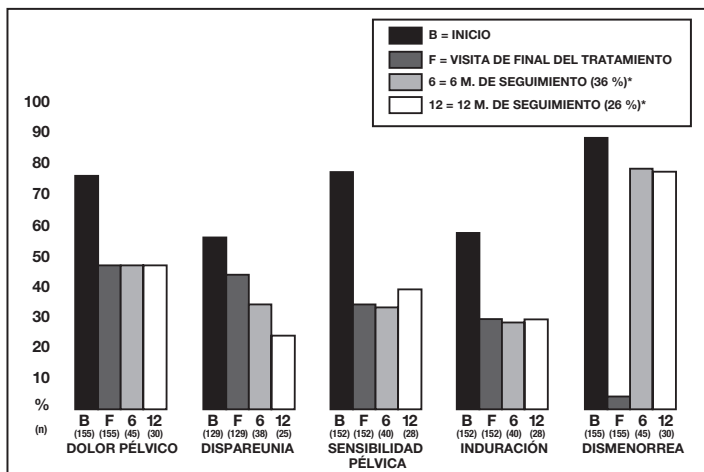
En estudios clínicos controlados, LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente durante seis meses mostró ser comparable con danazol 800 mg/día para aliviar los signos/síntomas clínicos de endometriosis (dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, sensibilidad pélvica e induración) y para reducir el tamaño de los implantes endometriales según lo demostrado mediante laparoscopia.

La significación clínica de una disminución en las lesiones endometriósicas no se conoce y la estadificación laparoscópica de la endometriosis no necesariamente se correlaciona con la gravedad de los síntomas.

LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente indujo amenorrea en el 74 % y el 98 % de las pacientes después del primer mes y del segundo mes de tratamiento, respectivamente. La mayoría de las pacientes restantes informaron episodios de sangrado o manchado solo leves. En el primer, segundo y tercer mes posterior al tratamiento, se reanudaron los ciclos menstruales normales en el 7 %, el 71 % y el 95 % de las pacientes, respectivamente, excluidas las pacientes que quedaron embarazadas.

En la Figura 8, se ilustra el porcentaje de pacientes con síntomas al inicio, en la visita de final del tratamiento y con alivio sostenido a los 6 y 12 meses después de la discontinuación del tratamiento para los diversos síntomas evaluados durante dos estudios clínicos controlados. Un total de 166 pacientes recibió LUPRON DEPOT 3.75 mg. El 75 % (N = 125) de estas eligieron participar en el período de seguimiento. De estas pacientes, el 36 % y el 24 % están incluidas en los análisis de seguimiento de 6 meses y 12 meses, respectivamente. Todas las pacientes a las que se les realizó una evaluación del dolor al inicio y en una visita del tratamiento como mínimo están incluidas en los análisis del inicio (baseline, B) y de la visita de final del tratamiento (F).

Figura 1. Porcentaje de pacientes con signos/síntomas de endometriosis al inicio, en la visita de final del tratamiento, y después de 6 y 12 meses de seguimiento



En un estudio de farmacocinética/farmacodinámica de participantes sanas de sexo femenino (N = 20), LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprolina para suspensión de liberación retardada) indujo la amenorrea en el 85 % (N = 17) de las participantes durante el mes inicial y el 100 % durante el segundo mes después de la inyección. Todas las participantes permanecieron amenorreicas durante el resto del intervalo de dosificación de 12 semanas. La mayoría de las participantes informó episodios de sangrado y manchado leves durante el primer mes después de la inyección y, en algunas participantes, en momentos posteriores. La menstruación se reanudó, en promedio, 12 semanas (rango de 2.9 a 20.4 semanas) después del final del intervalo de dosificación de 12 semanas.

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprolina para suspensión de liberación retardada) produjo efectos farmacodinámicos similares a los alcanzados con inyecciones mensuales de LUPRON DEPOT de 3.75 mg en lo que respecta a la suspensión hormonal y de la menstruación durante los ensayos clínicos controlados para el tratamiento de la endometriosis y la anemia causadas por fibromas uterinos. Consulte también *Farmacología clínica* (12.2).

Un estudio de farmacocinética/farmacodinámica de seis meses posterior a la comercialización realizado en 41 mujeres, que incluyó tanto la dosis de 3.75 mg (N = 20) administrada una vez por mes como la dosis de 11.25 mg (N = 21) administrada una vez cada tres meses, no reveló diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia en la reducción de los síntomas dolorosos de la endometriosis ni la magnitud de la disminución de la densidad mineral ósea (BMD) asociada con el uso de acetato de leuprolina. En ambos grupos de tratamiento, la supresión de la menstruación (definida como ausencia de períodos menstruales nuevos durante al menos 60 días consecutivos) se alcanzó en el 100 % de las pacientes que permanecieron en el estudio durante al menos 60 días. La densidad ósea vertebral según las mediciones mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) disminuyó en comparación con el inicio en un promedio del 3.0 % y el 2.8 % a los seis meses para los dos grupos, respectivamente.

LUPRON DEPOT con terapia adyuvante con acetato de noretindrona

Se realizaron dos estudios clínicos con duración de tratamiento de 12 meses para evaluar el efecto de la administración concomitante de LUPRON DEPOT y acetato de noretindrona en la pérdida de densidad mineral ósea (BMD) asociada con LUPRON DEPOT y en la eficacia de LUPRON DEPOT en el alivio de los síntomas de endometriosis (todas las pacientes en estos estudios recibieron suplementos de calcio con 1,000 mg de calcio elemental). Un total de 242 mujeres recibieron tratamiento con administración mensual de acetato de leuprolina 3.75 mg (13 inyecciones) y 191 de estas recibieron la administración concomitante de 5 mg diarios de acetato de noretindrona. El rango de edad de la población fue de 17 a 43 años. La mayoría de las pacientes fueron caucásicas (87 %).

Un estudio de administración concomitante fue un estudio controlado, aleatorizado y a doble ciego que incluyó a 51 mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT solo (consulte la Tabla 8) y a 55 mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT más acetato de noretindrona diario. Se realizó seguimiento a las mujeres de este ensayo hasta 24 meses después de haber completado un año de tratamiento. El otro estudio fue un estudio clínico abierto y de grupo único en 136 mujeres de un año de tratamiento con LUPRON DEPOT y 5 mg diarios de acetato de noretindrona, con un seguimiento durante un máximo de 12 meses después de completar el tratamiento. La evaluación de la eficacia se basó en la evaluación mensual del investigador o de la paciente de cinco signos o síntomas de endometriosis (dismenorrea, dolor pélvico, dispareunia profunda, sensibilidad pélvica e induración pélvica).

En la Tabla 8 que figura a continuación, se proporcionan datos de eficacia detallados respecto del alivio de los síntomas de endometriosis basados en los dos estudios de administración concomitante de acetato de leuprolina y acetato de noretindrona.

Tabla 8. Porcentajes de pacientes con síntomas de endometriosis y puntuaciones medias de gravedad clínica

Variable	Estudio	Grupo	Porcentaje de pacientes con síntomas			Puntuación de gravedad clínica del dolor		
			Inicio		Final	Inicio		Final
			N ¹	(%) ²	(%)	N ¹	Valor ³	Cambio
Dismenorrea	Estudio controlado	LD* ⁴	51	(100)	(4)	50	3.2	-2.0
		LD/N†	55	(100)	(4)	54	3.1	-2.0
	Estudio abierto	LD/N ⁵	136	(99)	(9)	134	3.3	-2.1
Dolor pélvico	Estudio controlado	LD ⁴	51	(100)	(66)	50	2.9	-1.1
		LD/N	55	(96)	(56)	54	3.1	-1.1
	Estudio abierto	LD/N ⁵	136	(99)	(63)	134	3.2	-1.2
Dispareunia profunda	Estudio controlado	LD	42	(83)	(37)	25	2.4	-1.0
		LD/N	43	(84)	(45)	30	2.7	-0.8
	Estudio abierto	LD/N	102	(91)	(53)	94	2.7	-1.0
Sensibilidad pélvica	Estudio controlado	LD ⁴	51	(94)	(34)	50	2.5	-1.0
		LD/N	54	(91)	(34)	52	2.6	-0.9
	Estudio abierto	LD/N ⁵	136	(99)	(39)	134	2.9	-1.4
Induración pélvica	Estudio controlado	LD ⁴	51	(51)	(12)	50	1.9	-0.4
		LD/N	54	(46)	(17)	52	1.6	-0.4
	Estudio abierto	LD/N ⁵	136	(75)	(21)	134	2.2	-0.9

* LD = Evaluación con LUPRON DEPOT 3.75 mg

† LD/N = LUPRON DEPOT 3.75 mg más 5 mg de acetato de noretindrona

¹ Cantidad de pacientes que fueron incluidas en la evaluación

² Porcentaje de pacientes con el síntoma/signo

³ Descripción del valor: 1 = ninguno; 2 = leve; 3 = moderado; 4 = grave

⁴ Duración del tratamiento del estudio de 6 meses

⁵ Duración del tratamiento del estudio de 12 meses con seguimiento de 12 meses

La supresión de la menstruación (se definió menstruación como tres o más días consecutivos de sangrado menstrual) se mantuvo durante el tratamiento en el 84 % y el 73 % de las pacientes que recibieron acetato de leuprolina y acetato de noretindrona en el estudio controlado y en el estudio abierto, respectivamente. El tiempo medio de reanudación de la menstruación después del tratamiento con acetato de leuprolina y acetato de noretindrona fue de 8 semanas.

Cambios en la densidad ósea

El efecto de LUPRON DEPOT y el acetato de noretindrona en la densidad mineral ósea fue evaluado mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) en los dos ensayos clínicos. Para el estudio abierto, el éxito en la mitigación de la pérdida de BMD fue definido como el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % en torno al cambio con respecto al inicio al año de tratamiento que no debe superar el -2.2 %. Los datos de densidad mineral ósea de la columna lumbar de estos dos estudios se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Cambio porcentual medio con respecto al inicio en la densidad mineral ósea de la columna lumbar

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg más 5 mg diarios de acetato de noretindrona			
	Estudio controlado		Estudio controlado		Estudio abierto	
	N	Cambio (media, CI del 95 %) [#]	N	Cambio (media, CI del 95 %) [#]	N	Cambio (media, CI del 95 %) [#]
Semana 24*	41	-3.2 % (-3.8, -2.6)	42	-0.3 % (-0.8, 0.3)	115	-0.2 % (-0.6, 0.2)
Semana 52†	29	-6.3 % (-7.1, -5.4)	32	-1.0 % (-1.9, -0.1)	84	-1.1 % (-1.6, -0.5)

* Incluye mediciones realizadas durante el tratamiento dentro de los 2 a 252 días posteriores al primer día de tratamiento.

† Incluye mediciones realizadas durante el tratamiento >252 días después del primer día de tratamiento.

[#] CI del 95 %: intervalo de confianza del 95 %

El cambio en la BMD después de la interrupción del tratamiento se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Cambio porcentual medio con respecto al inicio en la BMD de la columna lumbar en el período de seguimiento posterior al tratamiento

Medición posterior al tratamiento	Estudio controlado						Estudio abierto		
	LD solo			LD/N			LD/N		
	N	Cambio % medio	CI del 95 % (%)	N	Cambio % medio	CI del 95 % (%)	N	Cambio % medio	CI del 95 % (%) ²
Mes 8	19	-3.3	(-4.9, -1.8)	23	-0.9	(-2.1, 0.4)	89	-0.6	(-1.2, 0.0)
Mes 12	16	-2.2	(-3.3, -1.1)	12	-0.7	(-2.1, 0.6)	65	0.1	(-0.6, 0.7)

¹ Pacientes con mediciones posteriores al tratamiento

² CI del 95 % (bilateral) del cambio porcentual en los valores de BMD con respecto al inicio

Estos estudios clínicos demostraron que la administración concomitante de acetato de leuporelina y 5 mg diarios de acetato de noretindrona es efectiva para reducir significativamente la pérdida de densidad mineral ósea que se produce con el tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg y 11.25 mg, y para aliviar los síntomas de la endometriosis.

14.2 Fibromas

Se estudió LUPRON DEPOT 3.75 mg durante un período de tres a seis meses en cuatro ensayos clínicos controlados.

En uno de esos estudios clínicos, la inscripción se basó en hematocrito $\leq 30\%$ y/o hemoglobina ≤ 10.2 g/dl. La administración de LUPRON DEPOT 3.75 mg de manera concomitante con hierro produjo un aumento $\geq 6\%$ del hematocrito y ≥ 2 g/dl de la hemoglobina en el 77 % de las pacientes a los tres meses de terapia. El cambio medio en el hematocrito fue del 10.1 % y el cambio medio en la hemoglobina fue de 4.2 g/dl. La respuesta clínica se consideró un hematocrito $\geq 36\%$ y una hemoglobina ≥ 12 g/dl, lo cual permitió una donación de sangre autóloga anterior a la cirugía. A los dos y los tres meses, respectivamente, el 71 % y el 75 % de las pacientes cumplieron con este criterio (Tabla 11). Sin embargo, estos datos sugieren que algunas pacientes pueden beneficiarse con hierro solo o con 1 o 2 meses de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Tabla 11. Porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de hematocrito $\geq 36\%$ y de hemoglobina ≥ 12 gm/dl

Grupo de tratamiento	Semana 4	Semana 8	Semana 12
LUPRON DEPOT 3.75 mg con hierro (N = 104)	40*	71†	75*
Hierro solo (N = 98)	17	39	49

* Valor de $p < 0.01$

† Valor de $p < 0.001$

El sangrado vaginal excesivo (menorragia o menometrorragia) disminuyó en el 80 % de las pacientes a los tres meses. Se observaron episodios de manchado y sangrado similar a la menstruación en el 16 % de las pacientes en la visita final.

En este mismo estudio, se observó una disminución $\geq 25\%$ en los volúmenes uterinos y de mioma en el 60 % y el 54 % de las pacientes, respectivamente. El diámetro medio del fibroma era de 6.3 cm antes del tratamiento y disminuyó a 5.6 cm al final del tratamiento. Se determinó que LUPRON DEPOT 3.75 mg alivia los síntomas de distensión, dolor pélvico y presión.

En otros tres ensayos clínicos controlados, la inscripción no se basó en el estado hematológico. El volumen uterino medio disminuyó un 41 % y el volumen del mioma disminuyó un 37 % en la visita final, según lo demostrado mediante ecografía o MRI. El diámetro medio del fibroma era de 5.6 cm antes del tratamiento y disminuyó a 4.7 cm al final del tratamiento. Estas pacientes también experimentaron una disminución en los síntomas, los que incluían sangrado vaginal excesivo y molestias pélvicas. El 95 % de estas pacientes se volvieron amenorreicas y el 61 %, el 25 % y el 4 % experimentaron amenorrea durante el primer, el segundo y el tercer mes de tratamiento, respectivamente.

Además, en un ensayo clínico se realizó un seguimiento posterior al tratamiento en un pequeño porcentaje de pacientes que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg (N = 46) entre el 77 % que demostró una disminución $\geq 25\%$ en el volumen uterino mientras recibía terapia. Por lo general, la menstruación volvió a producirse dentro de los dos meses posteriores al cese de la terapia. El tiempo medio hasta el regreso al tamaño uterino anterior al tratamiento fue de 8.3 meses. El nuevo crecimiento no pareció estar relacionado con el volumen uterino anterior al tratamiento.

Cambios en la densidad ósea

En uno de los estudios para fibromas descrito anteriormente, cuando LUPRON DEPOT 3.75 mg se administró durante tres meses en pacientes con fibromas uterinos, la densidad mineral ósea trabecular vertebral según lo evaluado por radiografía digital cuantitativa (QDR) reveló una disminución media del 2.7 % en comparación con el inicio. Seis meses después de la discontinuación de la terapia, se observó una tendencia hacia la recuperación.

No hay evidencia de que las tasas de embarazo mejoren o se vean afectadas negativamente luego de la interrupción de LUPRON DEPOT 11.25 mg.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada kit LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) (NDC 0074-3663-03) contiene:

- una jeringa de doble cámara precargada
- un émbolo
- dos gasas con alcohol
- un anexo con la información de prescripción completa

Cada jeringa contiene microesferas liofilizadas estériles de acetato de leuporelina incorporado en un polímero biodegradable de ácido poliláctico. Cuando se mezcla con 1.5 ml del diluyente, LUPRON DEPOT 11.25 mg se administra en forma de una única inyección intramuscular.

Almacénelo a entre 20° y 25 °C (68° y 77 °F). Se permiten variaciones de entre 15° y 30 °C (59° y 86 °F) (consulte *Temperatura ambiente controlada, USP*).

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Informe a las pacientes sobre las advertencias y precauciones para LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada), que incluyen las siguientes:

Pérdida de densidad ósea

Informe a las pacientes sobre el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea y que el tratamiento está limitado (consulte *Dosificación y administración [2.1]* y *Advertencias y precauciones [5.1]*):

- en el caso de endometriosis, a:
 - una tanda de tratamiento de seis meses si se administra sin terapia adyuvante
 - dos tandas de tratamiento de seis meses si se administra terapia adyuvante en la segunda tanda de seis meses
- en el caso de mejora hematológica preoperatoria en mujeres con fibromas, a:
 - una tanda de tratamiento de tres meses en combinación con terapia con hierro

Advertencia relacionada con el embarazo

- Informe a las pacientes que no usen este fármaco si están embarazadas o planean un embarazo, sospechan que pueden estar embarazadas o están amamantando (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]* y *Uso en poblaciones especiales [8.1, 8.3]*).
- Informe a las pacientes sobre el riesgo para un feto expuesto y la necesidad de usar anticonceptivos no hormonales (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]* y *Uso en poblaciones especiales [8.1]*).

Reacciones alérgicas a agonistas de GnRH

Informe a las pacientes que no usen este fármaco si han presentado una reacción alérgica a agonistas de GnRH (consulte *Advertencias y precauciones [5.3]* y *Reacciones adversas [6.2]*).

Síntomas nuevos o con empeoramiento

Informe a las pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica si desarrollan síntomas nuevos o con empeoramiento después del inicio del tratamiento (consulte *Advertencias y precauciones [5.4]*).

Fabricado para

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

por Takeda Pharmaceutical Company Limited

Osaka, Japón 540-8645

™: marca comercial

®: marca comercial registrada

Ref.: 03-B603 Abril, 2018

©2018, AbbVie Inc.

201-1952042 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

201-1950988 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie