

LupronDepot[®]

(acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada)

Lupron Depot 3.75 mg

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LUPRON DEPOT 3.75 mg de manera segura y eficaz. Consulte la versión amplia de la ficha técnica de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

LUPRON DEPOT[®] 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) para inyección, para uso intramuscular Aprobación inicial en los EE. UU.: 1985

CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Indicaciones y uso (1.1, 1.2)	02/2021
Dosis y administración (2.1)	02/2021
Advertencias y precauciones, riesgos asociados con el tratamiento de combinación con noretindrona (5.7)	02/2021

INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT 3.75 mg es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) indicado para:

Endometriosis

- Control de la endometriosis, lo que incluye alivio del dolor y reducción de lesiones endometrióticas (1.1)
- En combinación con acetato de noretindrona para el control inicial de los síntomas dolorosos de la endometriosis y control de la reaparición de síntomas. (1.1)

Limitaciones de uso:

- La duración total de la terapia con LUPRON DEPOT 3.75 mg más el tratamiento suplementario no debe superar los 12 meses debido a inquietudes relativas al efecto adverso en la densidad mineral ósea. (1.1, 2.1, 5.1)

Leiomioma uterino (fibromas)

- Uso de manera concomitante con terapia de hierro para la mejora hematológica preoperatoria de mujeres con anemia causada por fibromas para las que se considera necesaria la supresión hormonal por tres meses. (1.2)

Limitaciones de uso:

- LUPRON DEPOT 3.75 mg no está indicado para el uso combinado con tratamiento suplementario con acetato de noretindrona para la mejora hematológica preoperatoria de mujeres con anemia causada por una metrorragia abundante debida a fibromas. (1.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

LUPRON DEPOT 3.75 mg para administración de 1 mes, administrado en forma de inyección intramuscular única.

LUPRON DEPOT 3.75 mg tiene distintas características de liberación en comparación con LUPRON 11.25 mg y se administra de forma diferente. (2.1)

- No reemplace LUPRON DEPOT 3.75 mg por LUPRON DEPOT 11.25 mg.
- No administre LUPRON DEPOT 3.75 mg con una frecuencia superior a una vez por mes.
- No administre una dosis fraccional de la formulación de LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses, dado que esto no es equivalente a una dosis única de LUPRON DEPOT 3.75 mg.
- No administre una dosis triple de LUPRON DEPOT 3.75 mg, dado que esto no es equivalente a una dosis única de la formulación de LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses.

Reconstituya el LUPRON DEPOT 3.75 mg antes de su uso. (2.2)

Endometriosis:

- LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado como una única inyección intramuscular (i.m.) una vez cada mes hasta llegar a un máximo de seis inyecciones (6 meses de terapia). LUPRON DEPOT se puede administrar solo o en combinación con un comprimido diario de 5 mg de acetato de noretindrona (tratamiento suplementario). (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 del tratamiento suplementario con acetato de noretindrona. No repita el tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg solo. (2.1)

Fibromas:

- La dosis recomendada de LUPRON DEPOT[®] 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) es una inyección i.m. cada mes durante un máximo de tres meses. (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Suspensión de liberación retardada para inyección: 3.75 mg de polvo liofilizado para reconstitución y uso en una jeringa de doble cámara. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la GnRH, los análogos agonistas de la GnRH incluido el acetato de leuprorelina, o a cualquiera de los excipientes de LUPRON DEPOT 3.75 mg. (4, 5.3)
 - Sangrado anormal no diagnosticado en el útero. (4)
 - Embarazo. (4, 8.1)
- Si LUPRON DEPOT 3.75 mg se administra con acetato de noretindrona, también se aplican las contraindicaciones para el acetato de noretindrona. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pérdida de densidad mineral ósea (BMD): la duración del tratamiento está limitada por el riesgo de la densidad mineral ósea. Cuando se usa para el tratamiento de la endometriosis: el uso combinado con acetato de noretindrona es eficaz para reducir la pérdida de BMD; no debe repetirse el tratamiento sin combinarlo con acetato de noretindrona. Evalúe la BMD antes de la repetición del tratamiento. (1.1, 1.2, 5.1)
- Toxicidad embriofetal: puede causar daño fetal. Descarte un embarazo antes de iniciar el tratamiento si está clínicamente indicado e interrumpa su uso si se produce un embarazo. Use métodos anticonceptivos no hormonales solamente. (5.2)
- Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, con LUPRON DEPOT 3.75 mg. (5.3)
- Si LUPRON se administra con acetato de noretindrona, las advertencias y precauciones para el acetato de noretindrona se aplican al régimen de combinación. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) que se produjeron en ensayos clínicos fueron sofocos/sudores, dolor de cabeza/migraña, vaginitis, depresión/labilidad emocional, dolor general, aumento/pérdida de peso, náuseas/vómitos, disminución de la libido y mareos. (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 (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch

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

Revisado: 02/2021

FICHA TÉCNICA COMPLETA: CONTENIDO***1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Endometriosis
- 1.2 Leiomioma uterino (fibromas)

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre el uso
- 2.2 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Pérdida de densidad mineral ósea
- 5.2 Toxicidad embriofetal
- 5.3 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.4 Exacerbación inicial de los síntomas
- 5.5 Convulsiones
- 5.6 Depresión clínica
- 5.7 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con noretindrona

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

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

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 Endometriosis
- 14.2 Fibromas

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

* No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa.

FICHA TÉCNICA COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Endometriosis

Monoterapia

LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) está indicado para el manejo de la endometriosis, incluidos el alivio del dolor y la reducción de las lesiones endometriósicas.

En combinación con acetato de noretindrona

LUPRON DEPOT 3.75 mg en combinación con acetato de noretindrona está indicado para el control inicial de los síntomas dolorosos de la endometriosis y el control de la reaparición de síntomas.

Al uso de acetato de noretindrona en combinación con LUPRON DEPOT 3.75 mg se lo denomina tratamiento suplementario y está destinado a reducir la pérdida de densidad mineral ósea (BMD) y a reducir los síntomas vasomotores asociados al uso de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Limitaciones de uso:

La duración total de la terapia con LUPRON DEPOT 3.75 mg más el tratamiento suplementario no debe superar los 12 meses debido a inquietudes relativas al efecto adverso en la densidad mineral ósea (consulte *Dosis y administración* [2.1] y *Advertencias y precauciones* [5.1]).

1.2 Leiomioma uterino (fibromas)

LUPRON DEPOT 3.75 mg, usado de manera concomitante con terapia de hierro, se indica para la mejora hematológica preoperatoria de mujeres con anemia causada por fibromas para las que se considera necesaria la supresión hormonal por tres meses.

Considere un período de prueba de un mes con hierro solo, ya que algunas mujeres responderán al hierro solo (consulte *Estudios clínicos* [14.2]). Se puede agregar LUPRON DEPOT 3.75 mg si la respuesta al hierro solo se considera inadecuada.

Limitaciones de uso:

LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) no está indicado para el uso combinado con tratamiento suplementario con acetato de noretindrona para la mejora hematológica preoperatoria de mujeres con anemia causada por una metrorragia abundante debida a fibromas (consulte *Dosis y administración* [2.1]).

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre el uso

LUPRON DEPOT 3.75 mg para administración de 1 mes tiene distintas características de liberación en comparación con LUPRON 11.25 mg para administración de 3 meses y se administra de forma diferente.

- No reemplace LUPRON DEPOT 3.75 mg por LUPRON DEPOT 11.25 mg.
- No administre LUPRON DEPOT 3.75 mg con una frecuencia superior a una vez por mes.
- No administre una dosis fraccional de la formulación de LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses, dado que esto no es equivalente a una dosis única de LUPRON DEPOT 3.75 mg.
- No administre una dosis triple de LUPRON DEPOT 3.75 mg, dado que esto no es equivalente a una dosis única de la formulación de LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses.

Endometriosis

Los regímenes de dosis inicial y de repetición del tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg para el tratamiento de mujeres con endometriosis se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Tratamiento de la endometriosis con LUPRON DEPOT 3.75 mg

Fase de tratamiento:	Administración de la dosis de LUPRON DEPOT 3.75 mg	Duración máxima del tratamiento
Tratamiento inicial ¹	3.75 mg por vía i.m. cada mes para 1 a 6 dosis	6 meses
Repetición del tratamiento ²	3.75 mg por vía i.m. cada mes para 1 a 6 dosis	6 meses
		12 MESES ³
		DURACIÓN TOTAL DEL TRATAMIENTO

¹Puede utilizar LUPRON DEPOT 3.75 mg con o sin un comprimido de 5 mg de acetato de noretindrona una vez al día.

²Use LUPRON DEPOT 3.75 mg con un comprimido de 5 mg de acetato de noretindrona una vez al día para repetir el tratamiento (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]) y evalúe la densidad mineral ósea (BMD) antes de repetir el tratamiento.

³El tratamiento no debe exceder los 12 meses debido a las inquietudes sobre el efecto adverso en la densidad mineral ósea.

Fibromas

La dosis recomendada de LUPRON DEPOT 3.75 mg es una inyección i.m. cada mes durante un máximo de tres meses.

2.2 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

- Reconstituya y administre las microesferas liofilizadas como una inyección i.m. única según se indica a continuación. Inspeccione visualmente el medicamento para detectar materia en partículas y alteración del color antes de su administración, siempre que así lo permitan la solución y el envase.
- Inyecte la suspensión de LUPRON DEPOT 3.75 mg de inmediato o deséchela si no se usa en el término de dos horas, dado que esta no contiene conservantes.
 1. Inspeccione visualmente el polvo de LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada). **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.
 2. Para preparar 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:

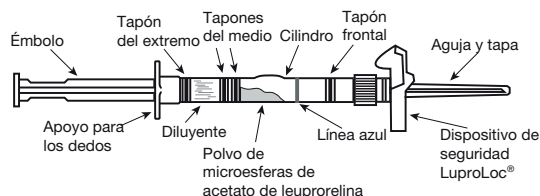
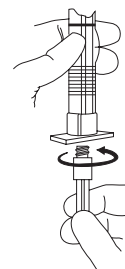
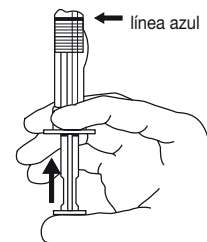


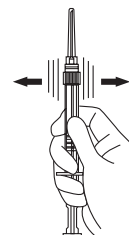
Figura B:



3. 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:



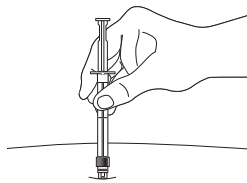
4. Mantenga la jeringa en posición vertical. Mezcle el polvo de microesferas completamente agitando con cuidado la jeringa hasta que el polvo forme una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. Si el polvo se adhiere al tapón o se observa apelmazamiento/aglutinación, golpee ligeramente 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:



5. Mantenga la jeringa en posición vertical. Con la mano contraria, tire de la tapa de la aguja hacia arriba sin girar.
6. Mantenga la jeringa en posición vertical. Empuje el émbolo para expulsar el aire de la jeringa. La jeringa está ahora lista para la inyección.

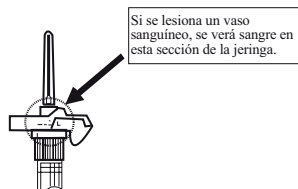
- Después de limpiar el lugar de la inyección con una gasa con alcohol, administre la inyección i.m. mediante la inserción de la aguja en un ángulo de 90 grados en el área del glúteo, el muslo anterior o el deltoides. Los lugares de inyección se deben alternar (consulte la Figura E).

Figura E:



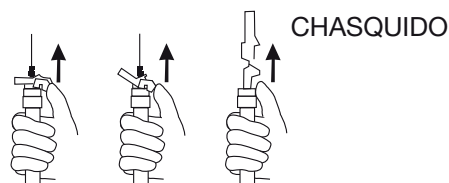
Nota: Si se penetra por accidente un vaso sanguíneo, la sangre aspirada será visible justo debajo de la conexión Luer-Lok (consulte la Figura F) y podrá verse a través del dispositivo de seguridad transparente LupoLoc®. Si hay sangre presente, retire la aguja de inmediato. No inyecte el medicamento.

Figura F:



- Inyecte el contenido completo de la jeringa por vía intramuscular.
- Retire la aguja. Una vez retirada la jeringa, active de inmediato el dispositivo de seguridad LupoLoc® 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).

Figura G:



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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 3.75 mg de acetato de leuprorelina como polvo blanco de microesferas liofilizadas para reconstitución en una jeringa de doble cámara precargada de dosis única; con una cámara que contiene el polvo liofilizado y la otra, el diluyente transparente.

4 CONTRAINDICACIONES

LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) está contraindicado en mujeres que presentan lo siguiente:

- Hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), los análogos agonistas de la GnRH, incluido el acetato de leuprorelina, o a cualquiera de los excipientes de LUPRON DEPOT 3.75 mg (consulte *Advertencias y precauciones [5.3]* y *Reacciones adversas [6.2]*)
- Sangrado anormal no diagnosticado en el útero
- Embarazo (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]* y *Uso en poblaciones específicas [8.1]*)

Cuando el acetato de noretindrona se administra con LUPRON DEPOT 3.75 mg, las contraindicaciones para el uso de acetato de noretindrona también se aplican a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción del acetato de noretindrona para ver una lista de contraindicaciones para el acetato de noretindrona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pérdida de densidad mineral ósea

LUPRON DEPOT 3.75 mg induce un estado hipoestrogénico que produce una pérdida de densidad mineral ósea (BMD), parte de la cual es posible que no sea reversible después de interrumpir el tratamiento. En mujeres con factores de riesgo importantes de disminución de la BMD, como consumo crónico de alcohol (>3 unidades por día), uso de tabaco, antecedentes familiares contiguos de osteoporosis o consumo crónico de fármacos que pueden disminuir la BMD, como anticonvulsivos o corticoesteroides, el uso de LUPRON DEPOT 3.75 mg puede presentar un riesgo adicional. Pondere cuidadosamente los riesgos y los beneficios del uso de LUPRON DEPOT 3.75 mg en estas poblaciones.

La duración del tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg está limitada por el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea (consulte *Dosis y administración [2.1]*). Cuando se usa LUPRON DEPOT 3.75 mg para el tratamiento de la endometriosis, el uso combinado del acetato de noretindrona (tratamiento suplementario) es eficaz en la reducción de la pérdida de BMD que se produce con el acetato de leuprorelina (consulte *Estudios clínicos [14.2]*). No repita el tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg sin combinarlo con acetato de noretindrona. Evalúe la BMD antes de la repetición del tratamiento.

5.2 Toxicidad embriofetal

Según estudios de reproducción animal y el mecanismo de acción del fármaco, LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada y está contraindicado en mujeres embarazadas. Descarte un embarazo antes de iniciar el tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg si está indicado desde el punto de vista clínico. Interrumpa la administración de LUPRON DEPOT 3.75 mg si la mujer queda embarazada durante el tratamiento e informe a la mujer sobre el posible riesgo para el feto (consulte *Contraindicaciones [4]* y *Uso en poblaciones específicas [8.1]*). Recomiende a las mujeres notificar a su proveedor de atención médica si consideran que podrían estar embarazadas.

Cuando se utiliza en la dosis y el intervalo de administración de la dosis 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. Si se indica el uso de un método anticonceptivo, aconseje a las mujeres que usen métodos anticonceptivos no hormonales mientras reciben tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg.

5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, con el uso de LUPRON DEPOT. LUPRON DEPOT 3.75 mg está contraindicado para mujeres con antecedentes de hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o a los análogos agonistas de la GnRH (consulte *Contraindicaciones [4]* y *Reacciones adversas [6.2]*).

En los ensayos clínicos de LUPRON DEPOT 3.75 mg, 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 3.75 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 durante los días iniciales de terapia, pero estos deberían disiparse con la terapia continuada.

5.5 Convulsiones

Ha habido informes de convulsiones posteriores a la comercialización en mujeres que recibían agonistas de la GnRH, incluido el acetato de leuprorelina. Estas incluyeron mujeres con y sin medicamentos concomitantes y afecciones comórbidas.

5.6 Depresión clínica

Puede presentarse depresión o esta puede empeorar durante el tratamiento con agonistas de la GnRH, incluido LUPRON DEPOT 3.75 mg (consulte *Reacciones adversas [6.1]*). Observe atentamente a las mujeres para detectar depresión, especialmente a aquellas con antecedentes de depresión, y considere si los riesgos de continuar con el LUPRON DEPOT 3.75 mg superan a los beneficios. Las mujeres que presentan depresión o un empeoramiento de la depresión deben ser derivadas a un profesional de salud mental, según corresponda.

5.7 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con noretindrona

Si se administra LUPRON DEPOT 3.75 mg con acetato de noretindrona, las advertencias y precauciones para el acetato de noretindrona se aplican a este régimen. Consulte la información de prescripción del acetato de noretindrona para ver una lista completa de las advertencias y precauciones para el acetato de noretindrona.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro lugar del etiquetado:

- Pérdida de densidad mineral ósea (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Reacciones de hipersensibilidad (consulte *Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Exacerbación inicial de los síntomas con el tratamiento de la endometriosis (consulte *Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Convulsiones (consulte *Advertencias y Precauciones [5.5]*)
- Depresión clínica (consulte *Advertencias y precauciones [5.6]*)

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 observadas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

LUPRON DEPOT 3.75 mg (monoterapia)

La seguridad de LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) para las indicaciones de endometriosis y fibromas se estableció sobre la base de estudios en adultos adecuados y bien controlados. 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 i.m. 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 discontinuación del estudio

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

Reacciones adversas frecuentes

La seguridad de LUPRON DEPOT 3.75 mg se evaluó en ensayos clínicos controlados en 166 mujeres con endometriosis y 166 mujeres con fibromas uterinos. Las reacciones adversas informadas en ≥5 % de las mujeres en cualquiera de estas poblaciones se indican en las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en ≥5 % de las mujeres con endometriosis que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg (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 mujeres incluyeron:

- **Cuerpo completo:** reacciones en el lugar de la inyección
- **Sistema cardiovascular:** palpitaciones, síncope, taquicardia
- **Aparato digestivo:** cambios en el apetito, boca seca, sed
- **Sistema endocrino:** efectos tipo androgénico, lactancia
- **Sistema hemático y linfático:** equimosis
- **Sistema nervioso/psiquiátrico:** ansiedad*, insomnio/trastornos del sueño*, delirios, trastorno de memoria, trastorno de la personalidad
- **Sistema dérmico:** alopecia, trastorno del cabello
- **Sistema ocular:** trastornos oftalmológicos*
- **Aparato urogenital:** disuria*

* = Posible efecto de la disminución de los estrógenos

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en ≥5 % de las mujeres con fibromas uterinos (4 estudios) que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg

	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 mujeres incluyeron:

- **Cuerpo completo:** olor corporal, síndrome gripal, reacciones en el lugar de la inyección
- **Sistema cardiovascular:** taquicardia
- **Aparato digestivo:** cambios en el apetito, boca seca, distorsión del gusto
- **Sistema endocrino:** efectos tipo androgénicos, trastornos menstruales
- **Sistema nervioso/psiquiátrico:** ansiedad*, insomnio/trastornos del sueño*
- **Sistema respiratorio:** rinitis
- **Sistema dérmico:** trastorno de las uñas
- **Sistema ocular:** conjuntivitis

* = Posible efecto de la disminución de los estrógenos

En un ensayo clínico controlado que utilizó la formulación mensual de LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) y LUPRON DEPOT 7.5 mg, mujeres con diagnóstico de fibromas uterinos recibieron una inyección cada 4 semanas durante 12 semanas. Se informaron reacciones adversas de galactorrea, pielonefritis e incontinencia urinaria en el grupo de la dosis de 7.5 mg, pero no en el grupo de la dosis de 3.75 mg. Por lo general, se observó una mayor incidencia de efectos hipoestrogénicos en la dosis más alta.

LUPRON DEPOT 3.75 mg en combinación con acetato de noretindrona 5 mg

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

En un estudio, 106 mujeres fueron aleatorizadas a un año de tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg solo o con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 3.75 mg más acetato de noretindrona, con un seguimiento durante un máximo de 12 meses después de completar el tratamiento.

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

En el estudio controlado, el 18 % de las mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg y el 18 % de las mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 3.75 mg solo, y sofocos y labilidad emocional (4 % cada uno) en el grupo de LUPRON DEPOT 3.75 mg más noretindrona.

En el estudio abierto, el 13 % de las pacientes tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 mujeres en cualquier grupo de tratamiento durante los primeros 6 meses de tratamiento en los dos estudios clínicos suplementarios, en los cuales las mujeres recibieron tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente con o sin tratamiento concomitante con acetato de noretindrona 5 mg todos los días. 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 ≥5 % de las mujeres con endometriosis

	Estudio controlado		Estudio abierto
	LD solo* N = 51	LD/N† N = 55	LD/N† 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 acetato de noretindrona 5 mg

En el ensayo clínico controlado, 50 de 51 (98 %) mujeres en el grupo de LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) y 48 de 55 (87 %) mujeres 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 mujeres 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 acetato de noretindrona 5 mg
¹Significativamente menos desde el punto de vista estadístico que el grupo de LD solo (p <0.01)
²Cantidad de mujeres evaluadas

Reacciones adversas serias

Infección de las vías urinarias (1.9 %), cálculos renales (0.7 %), depresión (0.7 %)

Cambios en los valores de laboratorio durante el tratamiento

Enzimas hepáticas

El tres por ciento de las mujeres con fibromas uterinos que recibieron tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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.

En los dos ensayos clínicos de mujeres con endometriosis, el 2 % (4 de 191) de las mujeres que recibieron acetato de leuprorelina más acetato de noretindrona durante un máximo de 12 meses desarrollaron niveles elevados de glutamato piruvato transaminasa en suero (SGPT) (por lo menos, el doble del límite superior de lo normal) y el 1 % (2 de 136) presentaron niveles elevados de gamma-glutamil transferasa (GGT). De estas seis mujeres con aumentos en las pruebas hepáticas, los aumentos en cinco se observaron más allá 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 mujeres con endometriosis que recibieron LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada).

De esas mujeres con endometriosis y fibromas uterinos cuyos valores de colesterol previos al tratamiento se encontraban dentro del intervalo normal, el cambio medio después de la terapia fue de +16 mg/dl a +17 mg/dl en las mujeres con endometriosis y de +11 mg/dl a +29 mg/dl en las mujeres con fibromas uterinos. En las mujeres con endometriosis, los aumentos con respecto a los valores previos al tratamiento fueron estadísticamente significativos (p <0.03). Esencialmente no se produjo ningún aumento en la relación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)/lipoproteínas de alta densidad (HDL) en las mujeres de ninguna de las dos poblaciones que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Los cambios porcentuales con respecto al inicio para los lípidos séricos y los porcentajes de mujeres con valores de lípidos séricos fuera del rango normal en los dos estudios de LUPRON DEPOT 3.75 mg y acetato de noretindrona se resumen en la Tabla 6 y la Tabla 7 que figuran a continuación. El impacto principal de agregar acetato de noretindrona al tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 acetato de noretindrona 5 mg una vez al día			
	Valor inicial*	Semana 24 % Cambio	Valor inicial*	Semana 24 % Cambio	Valor inicial*	Semana 24 % 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 de lípidos séricos de las mujeres con datos de seguimiento regresaron a los valores previos al tratamiento.

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

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg más acetato de noretindrona 5 mg una vez al día			
	Estudio controlado (n = 39)		Estudio controlado (n = 41)		Estudio abierto (n = 117)	
	Semana 0	Semana 24*	Semana 0	Semana 24*	Semana 0	Semana 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 mujeres 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® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) o de LUPRON DEPOT con tratamiento suplementario 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, que incluye otras formas farmacéuticas y otras poblaciones, se informaron las reacciones adversas que se indican a continuación.

- **Cuerpo completo:** reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, reacciones localizadas que incluyen induración y abscesos en el lugar de la inyección
- **Sistema nervioso/psiquiátrico:** cambios de humor, que incluyen depresión; pensamientos suicidas e intentos de suicidio; convulsiones, neuropatía periférica, parálisis
- **Sistema hepatobiliar:** lesión hepática grave
- **Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:** fractura de la columna vertebral
- **Investigaciones:** disminución del recuento de glóbulos blancos
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** síntomas similares a los de la tenosinovitis
- **Sistema vascular:** hipotensión, hipertensión, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio
- **Sistema respiratorio:** Síntomas que coinciden con un proceso asmático
- **Trastornos multisistemas:** 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

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 posteriores a 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

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

LUPRON DEPOT 3.75 mg está contraindicado en el embarazo (*consulte Contraindicaciones [4]*).

LUPRON DEPOT 3.75 mg puede causar daño fetal según los resultados de estudios con animales y el mecanismo de acción del fármaco (*consulte Farmacología clínica [12.1]*). Existen datos de seres humanos limitados sobre el uso de LUPRON DEPOT en mujeres embarazadas. Según estudios de reproducción en animales, LUPRON DEPOT 3.75 mg puede asociarse con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, entre ellas pérdida temprana del embarazo y daño fetal. En estudios de reproducción en animales, la administración subcutánea de acetato de leuprorelina a conejos durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, disminución de peso fetal y un aumento dependiente de la dosis en las anomalías fetales importantes en los animales con dosis inferiores a la dosis recomendada para seres humanos en función del área de superficie corporal usando una dosis diaria estimada. Un estudio similar en ratas también mostró un aumento de la mortalidad fetal y una disminución del peso fetal, pero no hubo anomalías fetales importantes con dosis inferiores a la dosis recomendada para seres humanos en función del área de superficie corporal usando una dosis diaria estimada (*consulte Datos*).

Datos

Datos en animales

Cuando se administró el día 6 del embarazo con dosis de prueba de 0.00024 mg/kg, 0.0024 mg/kg y 0.024 mg/kg (de 1/300 a 1/3 de la dosis para seres humanos) a conejos, el acetato de leuporelina produjo 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 una disminución del peso fetal con las dos dosis más altas de LUPRON DEPOT en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg/kg) en ratas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de acetato de leuporelina en la leche materna animal o humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche.

Los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir LUPRON DEPOT 3.75 mg y con todo posible efecto adverso de LUPRON DEPOT 3.75 mg o de la afección materna subyacente en el lactante.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Prueba para la detección del embarazo

Descarte el embarazo en mujeres con capacidad de procrear antes de iniciar el tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg si está clínicamente indicado (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Anticonceptivos

Mujeres

LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. LUPRON DEPOT 3.75 mg no es un anticonceptivo. Si se indica un método anticonceptivo, recomiende a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Infertilidad

En función de sus efectos farmacodinámicos de disminuir la secreción de esteroides gonadales, se espera que la fertilidad disminuya mientras se recibe tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg. 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 (*consulte Farmacología clínica [12.1]*).

No hay evidencia de que las tasas de embarazo se vean afectadas luego de la discontinuación de la administración de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Estudios en animales (ratas y monos prepúberes y adultos) con acetato de leuporelina y otros análogos de la GnRH han demostrado recuperación funcional de la supresión de la fertilidad.

8.4 Uso pediátrico

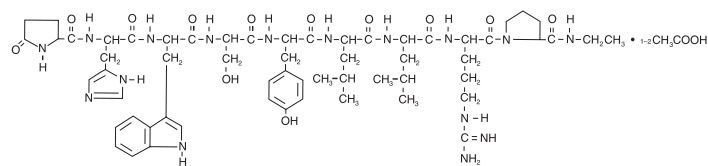
Se ha establecido la seguridad y eficacia de LUPRON DEPOT 3.75 mg para el tratamiento de la endometriosis y la mejora hematológica preoperatoria de las mujeres con anemia causada por fibromas en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la eficacia sea la misma para adolescentes pospuberales menores de 18 años que para usuarias de 18 años o más. No se han establecido la seguridad y eficacia de LUPRON DEPOT 3.75 mg para estas indicaciones en pacientes pediátricas premenáuricas.

8.5 Uso geriátrico

LUPRON DEPOT 3.75 mg no está indicado en mujeres posmenopáusicas y no se ha estudiado en esta población.

11 DESCRIPCIÓN

El acetato de leuporelina es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH u hormona liberadora de la hormona luteinizante [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 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada para inyección) está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene un polvo de microesferas liofilizadas estériles que, al mezclarse con el diluyente, se convierten en una suspensión para administrar en forma de inyección i.m.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT 3.75 mg contiene acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada (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, Farmacopea 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.

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® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) provoca una estimulación inicial seguida de una supresión prolongada de las gonadotropinas hipofisarias. La administración de la dosis repetida de LUPRON DEPOT 3.75 mg en intervalos mensuales da como resultado una disminución de la secreción de esteroide gonadal. 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

La administración de LUPRON DEPOT 3.75 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 3.75 mg pueden verse afectadas.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Tras una única inyección i.m. de LUPRON DEPOT 3.75 mg en mujeres voluntarias sanas, 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 administración de la dosis. Sin embargo, el análisis 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 administración de la dosis, 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 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 %.

Metabolismo

El acetato de leuporelina es un péptido que es degradado principalmente por la peptidasa. 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 bicompartimental.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal (M-I, un pentapéptido) medidas en 5 pacientes con cáncer de próstata alcanzaron una concentración máxima de 2 a 6 horas después de la administración de la dosis y fueron aproximadamente el 6 % de la concentración máxima del fármaco original. Una semana después de la dosis, las concentraciones plasmáticas medias de M-I eran aproximadamente el 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 basados en la farmacocinética con LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada). No obstante, el acetato de leuporelina es un péptido que no es degradado por las enzimas del citocromo P-450; por lo tanto, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas asociadas a las enzimas del citocromo P-450.

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, luego de 24 meses se observó un aumento de la hiperplasia hipofisaria benigna y de adenomas hipofisarios benignos relacionado con la dosis cuando el fármaco se administró por vía subcutánea en dosis elevadas (de 0.6 a 4 mg/kg) una vez al día. Hubo un aumento significativo, pero sin relación con la dosis, de adenomas de células de los islotes pancreáticos en las hembras y de adenomas de células intersticiales testiculares en los machos (la incidencia más alta se observó en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias ni tumores inducidos por el acetato de leuporelina en una dosis de hasta 60 mg/kg durante dos años. Algunos pacientes han sido tratados con acetato de leuporelina durante un máximo de tres años con dosis de hasta 10 mg/día y durante dos años con dosis de hasta 20 mg/día sin alteraciones hipofisarias comprobables.

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.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de LUPRON DEPOT 3.75 mg para las poblaciones indicadas se ha establecido en función de estudios adecuados y bien controlados en adultos (consulte la Tabla 8) de LUPRON DEPOT 3.75 mg (consulte Indicaciones y uso [1]).

14.1 Endometriosis

Monoterapia con LUPRON DEPOT 3.75 mg

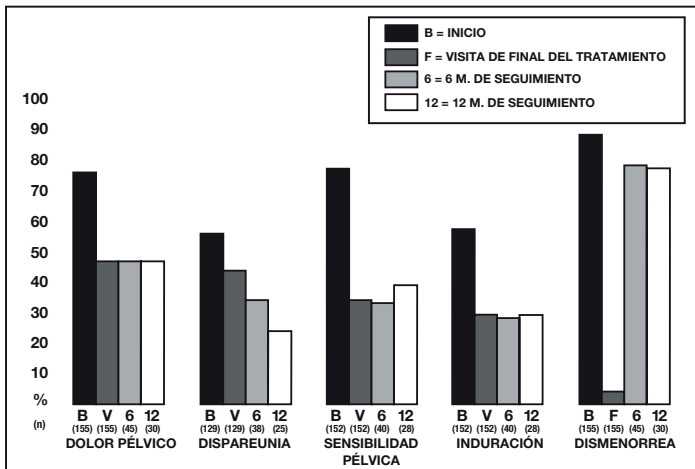
En estudios clínicos controlados, LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente durante seis meses mostró ser comparable con danazol 800 mg/día para aliviar los signos/síntomas clínicos de endometriosis (dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, sensibilidad pélvica e induración) y para reducir el tamaño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

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

LUPRON DEPOT 3.75 mg mensualmente provocó amenorrea en el 74 % y el 98 % de las mujeres después del primer y segundo mes de tratamiento, respectivamente. La mayoría de las mujeres restantes notificaron episodios de sangrado leve o manchas. En el primer, segundo y tercer mes después del tratamiento, los ciclos menstruales normales se reanudaron en el 7 %, 71 % y 95 % de las mujeres, respectivamente, excepto las que se quedaron embarazadas.

La Figura 1 ilustra el porcentaje de mujeres 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 mujeres recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg. El setenta y cinco por ciento (N = 125) de estas mujeres eligió participar en el período de seguimiento. De estas mujeres, el 36 % y el 24 % están incluidas en el análisis de seguimiento a los 6 y 12 meses, respectivamente. Todas las mujeres a las que se les realizó una evaluación del dolor al inicio y, como mínimo, en una visita del tratamiento están incluidas en los análisis del inicio (baseline, B) y de la visita de final del tratamiento (F).

Figura 1. Porcentaje de mujeres con signos/síntomas de endometriosis al inicio, en la visita de final del tratamiento, y después de 6 y 12 meses de seguimiento, LUPRON DEPOT 3.75 mg una vez al mes durante seis meses



LUPRON DEPOT con tratamiento suplementario 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® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) y acetato de noretindrona en la pérdida de densidad mineral ósea (BMD) asociada con LUPRON DEPOT 3.75 mg y en la eficacia de LUPRON DEPOT en el alivio de los síntomas de endometriosis. Todas las mujeres en estos estudios recibieron suplementos de calcio con 1000 mg de calcio elemental. Un total de 242 mujeres recibieron tratamiento con administración mensual de LUPRON DEPOT 3.75 mg (13 inyecciones) y 191 de estas recibieron la administración concomitante de 5 mg de acetato de noretindrona una vez al día. El rango de edad de la población fue de 17 a 43 años. La mayoría de las mujeres eran 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 3.75 mg solo y a 55 mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg más acetato de noretindrona diario. Se realizó un 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 3.75 mg y acetato de noretindrona 5 mg, con un seguimiento durante un máximo de 12 meses después de completar el tratamiento. Consulte la Tabla 8.

La evaluación de la eficacia se basó en la evaluación mensual del investigador o de la mujer 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 LUPRON DEPOT 3.75 mg y acetato de noretindrona 5 mg una vez al día.

Tabla 8. Efecto del LUPRON DEPOT y el acetato de noretindrona en los síntomas de endometriosis y puntuaciones medias de gravedad clínica

Variable	Estudio	Grupo	Porcentaje de mujeres con síntomas		Puntuación de gravedad clínica del dolor			
			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 ⁴	42	(83)	(37)	25	2.4	-1.0
		LD/N	43	(84)	(45)	30	2.7	-0.8
	Estudio abierto	LD/N ⁵	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 acetato de noretindrona 5 mg

¹ Cantidad de mujeres que fueron incluidas en la evaluación

² Porcentaje de mujeres con el síntoma/signo

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

⁴ tratamiento de 12 meses seguido de un máximo de 24 meses de seguimiento

⁵ tratamiento de 12 meses seguido de un máximo de 12 meses de seguimiento

La supresión de la menstruación (se definió menstruación como tres o más días consecutivos de metrorragia) se mantuvo durante el tratamiento en el 84 % y el 73 % de las mujeres que recibieron acetato de leuporelina 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 leuporelina y acetato de noretindrona fue de 8 semanas.

Cambios en la densidad ósea

El efecto de LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) y acetato de noretindrona en la densidad mineral ósea fue evaluado mediante absorciometría de rayos X de energía dual (dual energy x-ray absorptiometry, 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 (LD únicamente)			LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) más acetato de noretindrona 5 mg una vez al día (LD/N)			
	Estudio controlado		N	Estudio controlado		N	Estudio abierto
	N	Cambio media (CI del 95 %)N ^o		N	Cambio media (CI del 95 %)N ^o		N
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 discontinuación 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 tratamiento¹

Medición posterior al tratamiento	Estudio controlado						Estudio abierto		
	LD solo			LD/N			LD/N		
	N	Cambio % medio	CI del 95 % (%) ²	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 acetato de noretindrona 5 mg una vez al día es eficaz para reducir significativamente la pérdida de densidad mineral ósea que se produce con el tratamiento con LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) y para aliviar los síntomas de la endometriosis.

14.2 Fibromas

Se estudió la administración mensual de 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 ≤ 30 % y/o hemoglobina ≤ 10.2 g/dl. La administración de LUPRON DEPOT 3.75 mg mensualmente, de forma concomitante con el hierro, produjo un aumento de ≥ 6 % del hematocrito y ≥ 2 g/dl de hemoglobina en el 77 % de las mujeres a los tres meses de tratamiento. El cambio medio en el hematocrito fue del 10.1 % y el cambio medio en la hemoglobina fue de 4.2 g/dl. Se consideró respuesta clínica un hematocrito ≥ 36 % y una hemoglobina ≥ 12 g/dl, lo que permitió la donación de sangre autóloga antes de la cirugía. A los dos y tres meses, respectivamente, el 71 % y el 75 % de las mujeres cumplieron con este criterio (Tabla 11). Sin embargo, estos datos sugieren que algunas mujeres pueden beneficiarse con hierro solo o con 1 o 2 meses de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Tabla 11. Porcentaje de mujeres que alcanzaron niveles de hematocrito ≥ 36 % y de hemoglobina ≥ 12 g/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

En el tercer mes de tratamiento, el sangrado vaginal excesivo (menorragia o menometrorragia) disminuyó en el 80 % de las mujeres. Se observaron episodios de manchado y sangrado similar a la menstruación en el 16 % de las mujeres en la visita final.

En este mismo estudio, se observó una disminución ≥ 25 % en el volumen uterino y el volumen del mioma en el 60 % y el 54 % de las mujeres, 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 imágenes por resonancia magnética. El diámetro medio del fibroma era de 5.6 cm antes del tratamiento y disminuyó a 4.7 cm al final del tratamiento. Estas mujeres también experimentaron una disminución en los síntomas, los que incluían sangrado vaginal excesivo y molestias pélvicas. El 95 % de estas mujeres 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 mujeres que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg (N = 46) entre el 77 % que demostró una disminución ≥ 25 % en el volumen uterino mientras recibía terapia. Por lo general, la menstruación volvió a producirse dentro 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 (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) se administró durante tres meses a mujeres 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.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada kit de LUPRON DEPOT 3.75 mg (NDC 0074-3641-03) contiene:

- una jeringa de doble cámara precargada;
- un émbolo;
- dos gasas con alcohol.

Cada jeringa de dosis única de doble cámara contiene polvo blanco estéril de microesferas liofilizadas de 3.75 mg de acetato de leuporelina incorporadas en un polímero biodegradable en una cámara y un diluyente incoloro (1.5 ml) en la otra cámara. Cuando se mezcla con el diluyente, LUPRON DEPOT 3.75 mg para inyección se administra como una inyección i.m. única.

Almacénalo 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 PACIENTES

Pérdida de densidad ósea

Informe a los pacientes sobre el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea y que el tratamiento está limitado (consulte *Dosis y administración [2.1]*). Advierta a los pacientes sobre otros factores que puedan aumentar y disminuir su riesgo de pérdida de densidad mineral ósea (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*).

Toxicidad embriofetal

- Advierta a las mujeres con capacidad de procrear sobre el posible riesgo para un feto. Aconseje a las pacientes que informen al profesional de atención médica sobre un embarazo confirmado o sospecha de embarazo (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]* y *Uso en poblaciones especiales [8.1]*).
- Si se indica un método anticonceptivo, recomiende a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con LUPRON DEPOT® 3.75 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) (consulte *Uso en poblaciones especiales [8.3]*).

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, con el uso de LUPRON DEPOT. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica adecuada si se producen síntomas de reacciones de hipersensibilidad (consulte *Advertencias y precauciones [5.3]* y *Reacciones adversas [6.2]*).

Exacerbación inicial de los síntomas

Advierta a los pacientes que pueden presentar un aumento de los síntomas durante los días iniciales de la terapia. Advierta a los pacientes que estos síntomas deberían disiparse con la terapia continuada (consulte *Advertencias y precauciones [5.4]*).

Convulsiones

Informe a los pacientes que se han informado casos de convulsiones en pacientes que han recibido LUPRON DEPOT. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica en caso de convulsiones (consulte *Advertencias y precauciones [5.5]*).

Depresión clínica

Informe a los pacientes que puede presentarse depresión o esta puede empeorar durante el tratamiento con agonistas de la GnRH, entre ellos LUPRON DEPOT 3.75 mg, especialmente en pacientes con antecedentes de depresión. Aconseje a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier pensamiento o conducta que cause preocupación a los profesionales de atención médica (consulte *Advertencias y precauciones [5.6]*).

Fabricado por

AbbVie, Inc.

North Chicago, IL 60064

Por Takeda Pharmaceutical Company Limited

Osaka, Japón 540-8645

©2021 AbbVie Inc.

Revisado: 02/2021

Ref.: 20064270

LAB-4637 VERSIÓN MAESTRA

LAB-4638 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-4639 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie

LupronDepot® 11.25 mg

(acetato de leuporelina para
suspensión de liberación retardada)
Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA FICHA TÉCNICA

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar LUPRON DEPOT 11.25 mg de manera segura y eficaz. Consulte la versión amplia de la ficha técnica de LUPRON DEPOT 11.25 mg.

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) para inyección, para uso intramuscular

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1985

CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Indicaciones y uso (1.1, 1.2)	03/2020
Dosis y administración (2.1)	03/2020
Advertencias y precauciones, riesgos asociados con el tratamiento de combinación con noretindrona (5.7)	03/2020

INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT 11.25 mg es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) indicado para:

Endometriosis

- Control de la endometriosis, lo que incluye alivio del dolor y reducción de lesiones endometrióticas (1.1)
- En combinación con acetato de noretindrona para el control inicial de los síntomas dolorosos de la endometriosis y control de la reaparición de síntomas. (1.1)

Limitaciones de uso:

- La duración total de la terapia con LUPRON DEPOT 11.25 mg más el tratamiento suplementario no debe superar los 12 meses debido a inquietudes relativas al efecto adverso en la densidad mineral ósea. (1.1, 2.1, 5.1)

Leiomioma uterino (fibromas)

- Uso de manera concomitante con terapia de hierro para la mejora hematológica preoperatoria de mujeres con anemia causada por fibromas para las que se considera necesaria la supresión hormonal por tres meses. (1.2)

Limitaciones de uso:

- LUPRON DEPOT 11.25 mg no está indicado para el uso combinado con tratamiento suplementario con acetato de noretindrona para la mejora hematológica preoperatoria de mujeres con anemia causada por una metrorragia abundante debida a fibromas. (1.2)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses, administrado en forma de inyección intramuscular única.

LUPRON DEPOT 11.25 mg tiene distintas características de liberación en comparación con LUPRON 3.75 mg y se administra de forma diferente. (2.1)

- No reemplace LUPRON DEPOT 11.25 mg por LUPRON DEPOT 3.75 mg.
- No administre LUPRON DEPOT 11.25 mg con una frecuencia superior a cada 3 meses.
- No administre una dosis fraccional de LUPRON DEPOT 11.25 mg, dado que esto no es equivalente a la misma dosis de la formulación mensual de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Reconstituya el LUPRON DEPOT 11.25 mg antes de su uso. (2.2)

Endometriosis:

- LUPRON DEPOT 11.25 mg administrado como una única inyección intramuscular (i.m.) 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 un comprimido diario de 5 mg de acetato de noretindrona (tratamiento suplementario). (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 del tratamiento suplementario con acetato de noretindrona. No repita el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg solo. (2.1)

Fibromas:

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

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la GnRH, los análogos agonistas de la GnRH incluido el acetato de leuporelina, o a cualquiera de los excipientes de LUPRON DEPOT 11.25 mg. (4, 5.3)
- Sangrado anormal no diagnosticado en el útero. (4)
- Embarazo. (4, 8.1)

Si LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) se administra con acetato de noretindrona, también se aplican las contraindicaciones para el acetato de noretindrona. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pérdida de densidad mineral ósea (BMD): la duración del tratamiento está limitada por el riesgo de la densidad mineral ósea. Cuando se usa para el tratamiento de la endometriosis: el uso combinado con acetato de noretindrona es eficaz para reducir la pérdida de BMD; no debe repetirse el tratamiento sin combinarlo con acetato de noretindrona. Evalúe la BMD antes de la repetición del tratamiento. (1.1, 1.2, 5.1)
- Toxicidad embriofetal: puede causar daño fetal. Descarte un embarazo antes de iniciar el tratamiento si está clínicamente indicado e interrumpa su uso si se produce un embarazo. Use métodos anticonceptivos no hormonales solamente. (5.2)
- Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, con LUPRON DEPOT 11.25 mg. (5.3)
- Si LUPRON se administra con acetato de noretindrona, las advertencias y precauciones para el acetato de noretindrona se aplican al régimen de combinación. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>10 %) que se produjeron en ensayos clínicos fueron sofocos/sudores, dolor de cabeza/migraña, vaginitis, depresión/labilidad emocional, dolor general, aumento/pérdida de peso, náuseas/vómitos, disminución de la libido y mareos. (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 (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch

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

Revisado: 3/2020

FICHA TÉCNICA COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Endometriosis
- 1.2 Leiomioma uterino (fibromas)

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante sobre el uso
- 2.2 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Pérdida de densidad mineral ósea
- 5.2 Toxicidad embriofetal
- 5.3 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.4 Exacerbación inicial de los síntomas
- 5.5 Convulsiones
- 5.6 Depresión clínica
- 5.7 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con noretindrona

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

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 Endometriosis
- 14.2 Fibromas

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la ficha técnica completa.

FICHA TÉCNICA COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Endometriosis

Monoterapia

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) está indicado para el manejo de la endometriosis, incluidos el alivio del dolor y la reducción de las lesiones endometrióticas.

En combinación con acetato de noretindrona

LUPRON DEPOT 11.25 mg en combinación con acetato de noretindrona está indicado para el control inicial de los síntomas dolorosos de la endometriosis y el control de la reaparición de síntomas.

Al uso de acetato de noretindrona en combinación con LUPRON DEPOT 11.25 mg se lo denomina tratamiento suplementario y está destinado a reducir la pérdida de densidad mineral ósea (BMD) y a reducir los síntomas vasomotores asociados al uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg.

Limitaciones de uso:

La duración total de la terapia con LUPRON DEPOT 11.25 mg más el tratamiento suplementario no debe superar los 12 meses debido a inquietudes relativas al efecto adverso en la densidad mineral ósea (consulte *Dosis y administración* [2.1] y *Advertencias y precauciones* [5.1]).

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 mujeres con anemia causada por fibromas para las que se considera necesaria la supresión hormonal por tres meses.

Considere un período de prueba de un mes con hierro solo, ya que algunas mujeres responderán al hierro solo (consulte *Estudios clínicos* [14.2]). Se puede agregar LUPRON DEPOT 11.25 mg si la respuesta al hierro solo se considera inadecuada.

Limitaciones de uso:

LUPRON DEPOT 11.25 mg no está indicado para el uso combinado con tratamiento suplementario con acetato de noretindrona para la mejora hematológica preoperatoria de mujeres con anemia causada por una metrorragia abundante debida a fibromas (consulte *Dosis y administración* [2.1]).

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre el uso

LUPRON DEPOT 11.25 mg para administración de 3 meses tiene distintas características de liberación en comparación con LUPRON 3.75 mg para administración de 1 mes y se administra de forma diferente.

- No reemplace LUPRON DEPOT 11.25 mg por LUPRON DEPOT 3.75 mg.
- No administre LUPRON DEPOT 11.25 mg con una frecuencia superior a cada 3 meses.
- No administre una dosis fraccional de LUPRON DEPOT 11.25 mg, dado que esto no es equivalente a la misma dosis de la formulación mensual de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Endometriosis

Los regímenes de dosis inicial y de repetición del tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg para el tratamiento de mujeres con endometriosis se describen en la Tabla 1.

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

Fase de tratamiento:	Administración de la dosis de LUPRON DEPOT 11.25 mg	Duración máxima del tratamiento
Tratamiento inicial ¹	11.25 mg por vía i.m. cada 3 meses para 1 a 2 dosis	6 meses
Repetición del tratamiento ²	11.25 mg por vía i.m. cada 3 meses para 1 a 2 dosis	6 meses
		12 MESES ³ DURACIÓN TOTAL DEL TRATAMIENTO

¹Puede utilizar LUPRON DEPOT 11.25 mg con o sin un comprimido de 5 mg de acetato de noretindrona una vez al día.

²Use LUPRON DEPOT 11.25 mg con un comprimido de 5 mg de acetato de noretindrona una vez al día para repetir el tratamiento (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1]) y evalúe la densidad mineral ósea (BMD) antes de repetir el tratamiento.

³El tratamiento no debe exceder los 12 meses debido a las inquietudes sobre el efecto adverso en la densidad mineral ósea.

Fibromas

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

2.2 Reconstitución y administración de la inyección de LUPRON DEPOT

- Reconstituya y administre las microesferas liofilizadas como una inyección i.m. única según se indica a continuación. Inspeccione visualmente el medicamento para detectar materia en partículas y alteración del color antes de su administración, siempre que así lo permitan la solución y el envase.
- Inyecte la suspensión de LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) de inmediato o deséchela si no se usa en el término de dos horas, dado que esta no contiene conservantes.

1. 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.
2. Para preparar 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).

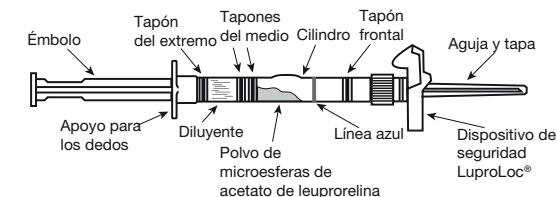
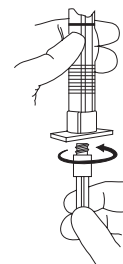
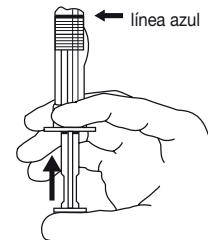


Figura A:



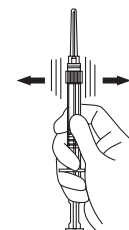
3. Sostenga la jeringa en posición VERTICAL. Libere el diluyente EMPUJANDO LENTAMENTE el émbolo durante 6 a 8 segundos hasta que el primer tapón del medio llegue a la línea azul en la mitad del cilindro (consulte la Figura C).

Figura C:



4. Mantenga la jeringa en posición vertical. Mezcle el polvo de microesferas 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 ligeramente 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).

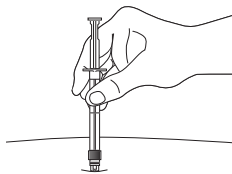
Figura D:



5. Mantenga la jeringa en posición vertical. Con la mano contraria, tire de la tapa de la aguja hacia arriba sin girar.
6. Mantenga la jeringa en posición vertical. Empuje el émbolo para expulsar el aire de la jeringa. La jeringa está ahora lista para la inyección.

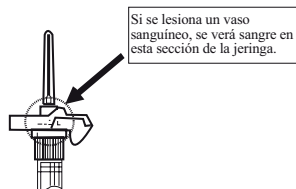
- Después de limpiar el lugar de la inyección con una gasa con alcohol, administre la inyección i.m. mediante la inserción de la aguja en un ángulo de 90 grados en el área del glúteo, el muslo anterior o el deltoides. Los lugares de inyección se deben alternar (consulte la Figura E).

Figura E:



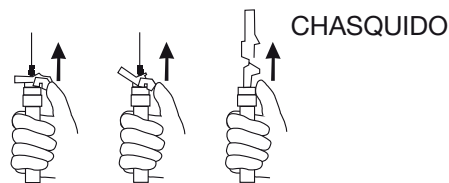
Nota: Si se penetra por accidente un vaso sanguíneo, la sangre aspirada será visible justo debajo de la conexión Luer-Lok (consulte la Figura F) y podrá verse a través del dispositivo de seguridad transparente LuproLoc®. Si hay sangre presente, retire la aguja de inmediato. No inyecte el medicamento.

Figura F:



- Inyecte el contenido completo de la jeringa por vía intramuscular.
- 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).

Figura G:



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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 11.25 mg de acetato de leuprorelina como polvo blanco de microesferas liofilizadas para reconstitución en una jeringa de doble cámara precargada de dosis única; con una cámara que contiene el polvo liofilizado y la otra, el diluyente transparente.

4 CONTRAINDICACIONES

LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina 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, incluido el acetato de leuprorelina, o a 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 (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2] y *Uso en poblaciones específicas* [8.1])

Cuando el acetato de noretindrona se administra con LUPRON DEPOT 11.25 mg, las contraindicaciones para el uso de acetato de noretindrona también se aplican a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción del acetato de noretindrona para ver una lista de contraindicaciones para el acetato de noretindrona.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 después de interrumpir el tratamiento. En mujeres con factores de riesgo importantes de disminución de la BMD, como consumo crónico de alcohol (>3 unidades por día), uso de tabaco, antecedentes familiares contiguos de osteoporosis o consumo crónico de fármacos que pueden disminuir la BMD, como anticonvulsivos o corticosteroides, el uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg puede presentar un riesgo adicional. Pondere cuidadosamente los riesgos y los beneficios del uso de LUPRON DEPOT 11.25 mg en estas poblaciones.

La duración del tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg está limitada por el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea (consulte *Dosis y administración* [2.1]). Cuando se usa LUPRON DEPOT 11.25 mg para el tratamiento de la endometriosis, el uso combinado del acetato de noretindrona (tratamiento suplementario) es eficaz en la reducción de la pérdida de BMD que se produce con el acetato de leuprorelina (consulte *Estudios clínicos* [14.2]). No repita el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg sin combinarlo con acetato de noretindrona. Evalúe la BMD antes de la repetición del tratamiento.

5.2 Toxicidad embriofetal

Según estudios de reproducción animal y el mecanismo de acción del fármaco, LUPRON DEPOT 11.25 mg puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada y está contraindicado en mujeres embarazadas. Descarte un embarazo antes de iniciar el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg si está indicado desde el punto de vista clínico. Interrumpa la administración de LUPRON DEPOT 11.25 mg si la mujer queda embarazada durante el tratamiento e informe a la mujer sobre el posible riesgo para el feto (consulte *Contraindicaciones* [4] y *Uso en poblaciones específicas* [8.1]). Recomiende a las mujeres notificar a su proveedor de atención médica si consideran que podrían estar embarazadas.

Cuando se utiliza en la dosis y el intervalo de administración de la dosis 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. Si se indica el uso de un método anticonceptivo, aconseje a las mujeres que usen métodos anticonceptivos no hormonales mientras reciben tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg.

5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, con el uso de LUPRON DEPOT. LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) está contraindicado en mujeres con antecedentes de hipersensibilidad a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o a los análogos de los agonistas de la GnRH (consulte *Reacciones adversas* [6.2]).

En los ensayos clínicos de LUPRON DEPOT 11.25 mg, 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 durante los días iniciales de terapia, pero estos deberían disiparse con la terapia continuada.

5.5 Convulsiones

Ha habido informes de convulsiones posteriores a la comercialización en mujeres que recibían agonistas de la GnRH, incluido el acetato de leuprorelina. Estas incluyeron mujeres con y sin medicamentos concomitantes y afecciones comórbidas.

5.6 Depresión clínica

Puede presentarse depresión o esta puede empeorar durante el tratamiento con agonistas de la GnRH, incluido LUPRON DEPOT 11.25 mg (consulte *Reacciones adversas* [6.1]). Observe atentamente a las mujeres para detectar depresión, especialmente a aquellas con antecedentes de depresión, y considere si los riesgos de continuar con el LUPRON DEPOT 11.25 mg superan a los beneficios. Las mujeres que presentan depresión o un empeoramiento de la depresión deben ser derivadas a un profesional de salud mental, según corresponda.

5.7 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con noretindrona

Si se administra LUPRON DEPOT 11.25 mg con acetato de noretindrona, las advertencias y precauciones para el acetato de noretindrona se aplican a este régimen. Consulte la información de prescripción del acetato de noretindrona para ver una lista completa de las advertencias y precauciones para el acetato de noretindrona.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro lugar del etiquetado:

- Pérdida de densidad mineral ósea (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1])
- Reacciones de hipersensibilidad (consulte *Advertencias y precauciones* [5.3])
- Exacerbación inicial de los síntomas con el tratamiento de la endometriosis (consulte *Advertencias y precauciones* [5.4])
- Convulsiones (consulte *Advertencias y Precauciones* [5.5])
- Depresión clínica (consulte *Advertencias y precauciones* [5.6])

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 observadas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

LUPRON DEPOT 11.25 mg (monoterapia)

La seguridad de LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) 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. Las mujeres fueron tratadas con inyecciones i.m. 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 discontinuación del estudio

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

Reacciones adversas frecuentes

La seguridad de LUPRON DEPOT 3.75 mg se evaluó en ensayos clínicos controlados en 166 mujeres con endometriosis y 166 mujeres con fibromas uterinos. Las reacciones adversas informadas en ≥5 % de las mujeres en cualquiera de estas poblaciones se indican en las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en ≥5 % de las mujeres con endometriosis que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg (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 mujeres incluyeron:

- *Cuerpo completo*: reacciones en el lugar de la inyección
- *Sistema cardiovascular*: palpitaciones, síncope, taquicardia
- *Aparato digestivo*: cambios en el apetito, boca seca, sed
- *Sistema endocrino*: efectos tipo androgénico, lactancia
- *Sistema hemático y linfático*: equimosis
- *Sistema nervioso/psiquiátrico*: ansiedad*, insomnio/trastornos del sueño*, delirios, trastorno de memoria, trastorno de la personalidad
- *Sistema dérmico*: alopecia, trastorno del cabello
- *Sistema ocular*: trastornos oftalmológicos*
- *Aparato urogenital*: disuria*

* = Posible efecto de la disminución de los estrógenos

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en ≥5 % de las mujeres con fibromas uterinos (4 estudios) que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg

	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

	LUPRON DEPOT 3.75 mg N = 166	Placebo N = 163
	%	%
En estos mismos estudios, los síntomas informados en <5 % de las mujeres incluyeron:		
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Cuerpo completo</i>: olor corporal, síndrome gripal, reacciones en el lugar de la inyección • <i>Sistema cardiovascular</i>: taquicardia • <i>Aparato digestivo</i>: cambios en el apetito, boca seca, distorsión del gusto • <i>Sistema endocrino</i>: efectos tipo androgénicos, trastornos menstruales • <i>Sistema nervioso/psiquiátrico</i>: ansiedad*, insomnio/trastornos del sueño* • <i>Sistema respiratorio</i>: rinitis • <i>Sistema dérmico</i>: trastorno de las uñas • <i>Sistema ocular</i>: conjuntivitis 		
* = Posible efecto de la disminución de los estrógenos		

En un ensayo clínico controlado que utilizó la formulación mensual de LUPRON DEPOT 3.75 mg y LUPRON DEPOT 7.5 mg, mujeres con diagnóstico de fibromas uterinos recibieron una inyección cada 4 semanas durante 12 semanas. Se informaron reacciones adversas de galactorrea, pielonefritis e incontinencia urinaria en el grupo de la dosis de 7.5 mg, pero no en el grupo de la dosis de 3.75 mg. Por lo general, se observó una mayor incidencia de efectos hipoestrogénicos 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 leuporelina 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 mujeres con endometriosis que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg (N = 20) administrado mensualmente o LUPRON DEPOT 11.25 mg (N = 21) administrado cada 3 meses, ambos grupos de mujeres informaron reacciones adversas similares. En general, los perfiles de seguridad de las dos formulaciones fueron comparables en este estudio.

LUPRON DEPOT 3.75 mg en combinación con acetato de noretindrona 5 mg

La seguridad de administrar en forma concomitante LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 i.m. administradas mensualmente de LUPRON DEPOT 3.75 mg (13 inyecciones) solo o inyecciones IM administradas mensualmente de LUPRON DEPOT 3.75 mg (13 inyecciones) más acetato de noretindrona 5 mg todos los días. El rango de edad de la población fue de 17 a 43 años. La mayoría de las mujeres fueron caucásicas (87 %).

En un estudio, 106 mujeres fueron aleatorizadas a un año de tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg solo o con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 3.75 mg más acetato de noretindrona, con un seguimiento durante un máximo de 12 meses después de completar el tratamiento.

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

En el estudio controlado, el 18 % de las mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg y el 18 % de las mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 3.75 mg solo, y sofocos y labilidad emocional (4 % cada uno) en el grupo de LUPRON DEPOT 3.75 mg más noretindrona.

En el estudio abierto, el 13 % de las pacientes tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 mujeres en cualquier grupo de tratamiento durante los primeros 6 meses de tratamiento en los dos estudios clínicos suplementarios, en los cuales las mujeres recibieron tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente con o sin tratamiento concomitante con acetato de noretindrona 5 mg todos los días. 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 ≥5 % de las mujeres con endometriosis

	Estudio controlado		Estudio abierto
	LD solo* N = 51	LD/N† N = 55	LD/N† 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

	Estudio controlado		Estudio abierto
	LD solo*	LD/N†	LD/N†
	N = 51	N = 55	N = 136
Reacciones adversas	%	%	%
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 acetato de noretindrona 5 mg

En el ensayo clínico controlado, 50 de 51 (98 %) mujeres en el grupo de LUPRON DEPOT 3.75 mg y 48 de 55 (87 %) mujeres 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 mujeres 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 acetato de noretindrona 5 mg
¹Significativamente menos desde el punto de vista estadístico que el grupo de LD solo (p < 0.01)
²Cantidad de mujeres evaluadas

Reacciones adversas serias

Infección de las vías urinarias (1.9 %), cálculos renales (0.7 %), depresión (0.7 %)

Cambios en los valores de laboratorio durante el tratamiento

Enzimas hepáticas

El 3 % de las mujeres 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.

En los dos ensayos clínicos de mujeres con endometriosis, el 2 % (4 de 191) de las mujeres 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 el 1 % (2 de 136) presentaron niveles elevados de gamma-glutamilo transferasa (GGT). De estas seis mujeres con aumentos en las pruebas hepáticas, los aumentos en cinco se observaron más allá 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 mujeres con endometriosis que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg y el 32 % de las mujeres que recibieron LUPRON DEPOT 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada).

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

Los cambios porcentuales con respecto al inicio para los lípidos séricos y los porcentajes de mujeres con valores de lípidos séricos fuera del rango normal en los dos estudios de LUPRON DEPOT 3.75 mg y acetato de noretindrona se resumen en la Tabla 6 y la Tabla 7 que figuran a continuación. El impacto principal de agregar acetato de noretindrona al tratamiento con LUPRON DEPOT 3.75 mg 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 acetato de noretindrona 5 mg			
	Estudio controlado (n = 39)		Estudio controlado (n = 41)		Estudio abierto (n = 117)	
	Valor inicial*	Semana 24 % Cambio	Valor inicial*	Semana 24 % Cambio	Valor inicial*	Semana 24 % 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 de lípidos séricos de las mujeres con datos de seguimiento regresaron a los valores previos al tratamiento.

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

	LUPRON DEPOT 3.75 mg		LUPRON DEPOT 3.75 mg más acetato de noretindrona 5 mg			
	Estudio controlado (n = 39)		Estudio controlado (n = 41)		Estudio abierto (n = 117)	
	Semana 0	Semana 24*	Semana 0	Semana 24*	Semana 0	Semana 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 mujeres 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 tratamiento suplementario 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, que incluye otras formas farmacéuticas y otras poblaciones, se informaron las reacciones adversas que se indican a continuación.

- **Cuerpo completo:** reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia, reacciones localizadas que incluyen induración y abscesos en el lugar de la inyección
- **Sistema nervioso/psiquiátrico:** cambios de humor, que incluyen depresión; pensamientos suicidas e intentos de suicidio; convulsiones, neuropatía periférica, parálisis
- **Sistema hepatobiliar:** lesión hepática grave
- **Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:** fractura de la columna vertebral
- **Investigaciones:** disminución del recuento de glóbulos blancos
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** síntomas similares a los de la tenosinovitis
- **Sistema vascular:** hipotensión, hipertensión, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio
- **Sistema respiratorio:** síntomas que coinciden con un proceso asmático
- **Trastornos multisistemas:** 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

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, con una mayoría de los casos de apoplejía hipofisaria dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos dentro 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

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con LUPRON DEPOT 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgo

LUPRON DEPOT 11.25 mg está contraindicado en el embarazo (*consulte Contraindicaciones [4]*).

LUPRON DEPOT 11.25 mg puede causar daño fetal según los resultados de estudios con animales y el mecanismo de acción del fármaco (*consulte Farmacología clínica [12.1]*). Existen datos de seres humanos limitados sobre el uso de LUPRON DEPOT en mujeres embarazadas. Según estudios de reproducción en animales, LUPRON DEPOT 11.25 mg puede asociarse con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, entre ellas pérdida temprana del embarazo y daño fetal. En estudios de reproducción en animales, la administración subcutánea de acetato de leuporelina a conejos durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, disminución de peso fetal y un aumento dependiente de la dosis en las anomalías fetales importantes en los animales con dosis inferiores a la dosis recomendada para seres humanos en función del área de superficie corporal usando una dosis diaria estimada. Un estudio similar en ratas también mostró un aumento de la mortalidad fetal y una disminución del peso fetal, pero no hubo anomalías fetales importantes con dosis inferiores a la dosis recomendada para seres humanos en función del área de superficie corporal usando una dosis diaria estimada (*consulte Datos*).

Datos

Datos en animales

Cuando se administró el día 6 del embarazo con dosis de prueba de 0.00024 mg/kg, 0.0024 mg/kg y 0.024 mg/kg (de 1/300 a 1/3 de la dosis para seres humanos) a conejos, el acetato de leuporelina produjo 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 una disminución del peso fetal con las dos dosis más altas de LUPRON DEPOT en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg/kg) en ratas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay datos sobre la presencia de acetato de leuporelina en la leche materna animal o humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche.

Los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir LUPRON DEPOT 11.25 mg y con todo posible efecto adverso de LUPRON DEPOT 11.25 mg o de la afección materna subyacente en el lactante.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Prueba para la detección del embarazo

Descarte el embarazo en mujeres con capacidad de procrear antes de iniciar el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg si está clínicamente indicado (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Anticonceptivos

Mujeres

LUPRON DEPOT 11.25 mg puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. LUPRON DEPOT 11.25 mg no es un anticonceptivo. Si se indica un método anticonceptivo, recomiende a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Infertilidad

En función de sus efectos farmacodinámicos de disminuir la secreción de esteroides gonadales, se espera que la fertilidad disminuya mientras se recibe tratamiento con LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada). 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 (*consulte Farmacología clínica [12.1]*).

No hay evidencia de que las tasas de embarazo se vean afectadas luego de la discontinuación de la administración de LUPRON DEPOT 11.25 mg.

Estudios en animales (ratas y monos prepúberes y adultos) con acetato de leuporelina y otros análogos de la GnRH han demostrado recuperación funcional de la supresión de la fertilidad.

8.4 Uso pediátrico

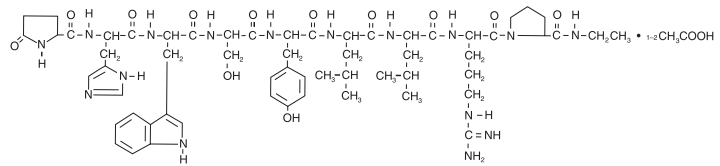
Se ha establecido la seguridad y eficacia de LUPRON DEPOT 11.25 mg para el tratamiento de la endometriosis y la mejora hematológica preoperatoria de las mujeres con anemia causada por fibromas en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la eficacia sea la misma para adolescentes pospuberales menores de 18 años que para usuarias de 18 años o más. No se han establecido la seguridad y eficacia de LUPRON DEPOT 11.25 mg para estas indicaciones en pacientes pediátricas premenárrquicas.

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 leuporelina es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH u hormona liberadora de la hormona luteinizante [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 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada para inyección) está disponible en una jeringa de doble cámara precargada que contiene un polvo de microesferas liofilizadas estériles que, al mezclarse con el diluyente, se convierten en una suspensión para administrar en forma de inyección i.m.

La cámara frontal de la jeringa de doble cámara precargada de LUPRON DEPOT 11.25 mg 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, 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® 11.25 mg (acetato de leuporelina para suspensión de liberación retardada) provoca una estimulación inicial seguida de una supresión prolongada de las gonadotropinas hipofisarias. La administración de la dosis repetida de LUPRON DEPOT 11.25 mg en intervalos trimestrales 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.

12.2 Farmacodinámica

En un estudio de farmacocinética/farmacodinámica de LUPRON DEPOT 11.25 mg en sujetos sanos de sexo femenino (N = 20), la aparición de supresión de estradiol se observó en los sujetos individuales entre el día 4 y la semana 4 después de la administración de la dosis. 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 administración de la dosis, 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 administración de la dosis 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 administración de la dosis de 12 semanas, pero no hubo indicaciones de función lútea para ninguna de las participantes durante este período.

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 11.25 mg pueden verse afectadas.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Luego de la aplicación de una inyección única de la formulación para 3 meses de LUPRON DEPOT 11.25 mg en mujeres, se observó una concentración plasmática media de leuporelina de 36.3 ng/ml a las 4 horas. La leuporelina pareció liberarse a una tasa constante después de la aparición de los niveles en equilibrio estacionario durante la tercera semana después de la administración de la dosis y después descendió gradualmente hasta cerca del límite inferior de detección a las 12 semanas. La concentración media (\pm desviación estándar) de leuporelina de 3 a 12 semanas fue de 0.23 ± 0.09 ng/ml. 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 la rápida disminución a un nivel de equilibrio estacionario, fue similar al patrón de liberación visto con la formulación mensual.

En un estudio farmacocinético/farmacodinámico de pacientes con endometriosis, se administró LUPRON DEPOT 11.25 mg (n = 19) IM cada 12 semanas o LUPRON DEPOT 3.75 mg (n = 15) i.m. cada 4 semanas durante 24 semanas. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa 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 equilibrio estacionario de leuprolina 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

El acetato de leuprolina es un péptido que es degradado principalmente por la peptidasa. En voluntarios sanos de sexo masculino, un bolo de 1 mg de leuprolina 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 administración de la dosis y fueron aproximadamente el 6 % de la concentración máxima del fármaco original. Una semana después de la administración de la dosis, las concentraciones plasmáticas medias de M-I fueron aproximadamente del 20 % de las concentraciones medias de leuprolina.

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 basados en la farmacocinética con LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprolina para suspensión de liberación retardada). No obstante, el acetato de leuprolina es un péptido que no es degradado por las enzimas del citocromo P-450; por lo tanto, no se espera que se produzcan interacciones farmacológicas asociadas a las enzimas del citocromo P-450.

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, luego de 24 meses se observó un aumento de la hiperplasia hipofisaria benigna y de adenomas hipofisarios benignos relacionado con la dosis cuando el fármaco se administró por vía subcutánea en dosis elevadas (de 0.6 a 4 mg/kg) una vez al día. Hubo un aumento significativo, pero sin relación con la dosis, de adenomas de células de los islotes pancreáticos en las hembras y de adenomas de células intersticiales testiculares en los machos (la incidencia más alta se observó en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias ni tumores inducidos por el acetato de leuprolina en una dosis de hasta 60 mg/kg durante dos años. Algunos pacientes han sido tratados con acetato de leuprolina durante un máximo de tres años con dosis de hasta 10 mg/día y durante dos años con dosis de hasta 20 mg/día sin alteraciones hipofisarias comprobables.

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuprolina utilizando sistemas bacterianos y mamíferos. Estos estudios no proporcionaron evidencia alguna de un potencial mutagénico.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia de LUPRON DEPOT 11.25 mg para las poblaciones indicadas se ha establecido en función de estudios adecuados y bien controlados en adultos (consulte la Tabla 8) de LUPRON DEPOT 3.75 mg y en un único ensayo de LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprolina para suspensión de liberación retardada) (consulte Indicaciones y uso [1]).

14.1 Endometriosis

Monoterapia con LUPRON DEPOT 11.25 mg

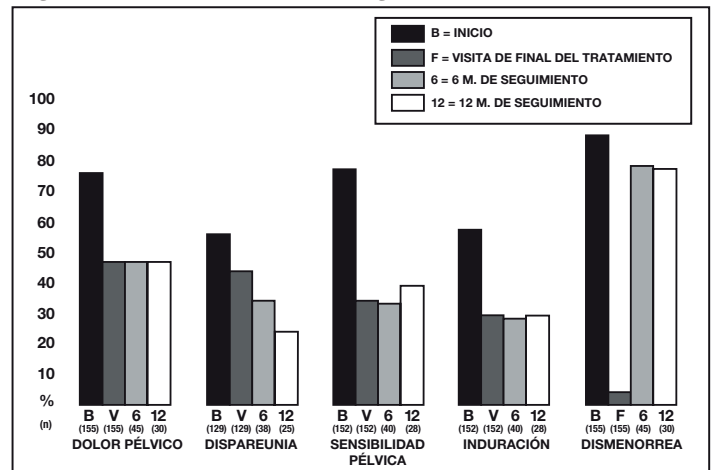
En estudios clínicos controlados, LUPRON DEPOT 3.75 mg administrado mensualmente durante seis meses mostró ser comparable con danazol 800 mg/día para aliviar los signos/síntomas clínicos de endometriosis (dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, sensibilidad pélvica e induración) y para reducir el tamaño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

La significación clínica de una disminución en las lesiones endometrióticas no se conoce 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 mujeres después del primer y segundo mes de tratamiento, respectivamente. La mayoría de las mujeres 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 mujeres, respectivamente, excluidas las mujeres que quedaron embarazadas.

La Figura 1 ilustra el porcentaje de mujeres 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 mujeres recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg. El setenta y cinco por ciento (N = 125) de estas mujeres eligió participar en el período de seguimiento. De estas mujeres, el 36 % y el 24 % están incluidas en el análisis de seguimiento a los 6 y 12 meses, respectivamente. Todas las mujeres a las que se les realizó una evaluación del dolor al inicio y, como mínimo, en una visita del tratamiento están incluidas en los análisis del inicio (baseline, B) y de la visita de final del tratamiento (F).

Figura 1. Porcentaje de mujeres con signos/síntomas de endometriosis al inicio, en la visita de final del tratamiento, y después de 6 y 12 meses de seguimiento, LUPRON DEPOT 3.75 mg una vez al mes durante seis meses



En un estudio de farmacocinética/farmacodinámica de participantes sanas de sexo femenino (N = 20), LUPRON DEPOT 11.25 mg 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 amenorricas 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 un promedio de 12 semanas (intervalo de 2.9 a 20.4 semanas) luego del final del intervalo de la administración de la dosis 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 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 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 LUPRON DEPOT 3.75 mg (N = 20) administrada una vez por mes como la dosis de LUPRON DEPOT 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 LUPRON DEPOT 3.75 mg y LUPRON DEPOT 11.25 mg. En ambos grupos de tratamiento, la supresión de la menstruación (definida como ausencia de menstruación nueva durante al menos 60 días consecutivos) se alcanzó en el 100 % de las mujeres 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 tratamiento suplementario 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 3.75 mg y acetato de noretindrona en la pérdida de densidad mineral ósea (BMD) asociada con LUPRON DEPOT 3.75 mg y en la eficacia de LUPRON DEPOT en el alivio de los síntomas de endometriosis. Todas las mujeres en estos estudios recibieron suplementos de calcio con 1000 mg de calcio elemental. Un total de 242 mujeres recibieron tratamiento con administración mensual de LUPRON DEPOT 3.75 mg (13 inyecciones) y 191 de estas recibieron la administración concomitante de 5 mg de acetato de noretindrona una vez al día. El rango de edad de la población fue de 14 a 43 años. La mayoría de las mujeres eran 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 3.75 mg solo y a 55 mujeres tratadas mensualmente con LUPRON DEPOT 3.75 mg más acetato de noretindrona diario. Se realizó un 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 3.75 mg y acetato de noretindrona 5 mg, con un seguimiento durante un máximo de 12 meses después de completar el tratamiento. Consulte la Tabla 8.

La evaluación de la eficacia se basó en la evaluación mensual del investigador o de la mujer 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 LUPRON DEPOT 3.75 mg y acetato de noretindrona 5 mg una vez al día.

Tabla 8. Efecto del LUPRON DEPOT y el acetato de noretindrona en los síntomas de endometriosis y puntuaciones medias de gravedad clínica

Variable	Estudio	Grupo	Porcentaje de mujeres 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 acetato de noretindrona 5 mg
¹ Cantidad de mujeres que se incluyeron en la evaluación
² Porcentaje de mujeres 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 12 meses de seguimiento

La supresión de la menstruación (se definió menstruación como tres o más días consecutivos de metrorragia) se mantuvo durante el tratamiento en el 84 % y el 73 % de las mujeres que recibieron acetato de leuporelina 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 leuporelina y acetato de noretindrona fue de 8 semanas.

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

	LUPRON DEPOT 3.75 mg (LD solo)		LUPRON DEPOT 3.75 mg más acetato de noretindrona 5 mg una vez al día (LD/N)			
	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 discontinuación 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 tratamiento¹

Medición posterior al tratamiento	Estudio controlado						Estudio abierto		
	LD solo			LD/N			LD/N		
	N	Cambio % medio	95% CI del (%) ²	N	Cambio % medio	CI del 95 % (%)	N	Cambio % medio	95% CI del (%) 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 acetato de acetato de noretindrona 5 mg una vez al día es eficaz 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 la administración mensual de 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 hematócrito ≤ 30 % y/o hemoglobina ≤ 10.2 g/dl. La administración mensual 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 mujeres 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. Se consideró respuesta clínica un hematócrito ≥ 36 % y una hemoglobina ≥ 12 g/dl, lo que permitió la donación de sangre autóloga antes de la cirugía. A los dos y tres meses, respectivamente, el 71 % y el 75 % de las mujeres cumplieron con este criterio (Tabla 11). Sin embargo, estos datos sugieren que algunas mujeres pueden beneficiarse con hierro solo o con 1 o 2 meses de LUPRON DEPOT 3.75 mg.

Tabla 11. Porcentaje de mujeres que alcanzaron niveles de hematócrito ≥ 36 % y de hemoglobina ≥ 12 g/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

En el tercer mes de tratamiento, el sangrado vaginal excesivo (menorragia o menometrorragia) disminuyó en el 80 % de las mujeres. Se observaron episodios de manchado y sangrado similar a la menstruación en el 16 % de las mujeres en la visita final.

En este mismo estudio, se observó una disminución ≥ 25 % en el volumen uterino y el volumen del mioma en el 60 % y el 54 % de las mujeres, 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 imágenes por resonancia magnética. El diámetro medio del fibroma era de 5.6 cm antes del tratamiento y disminuyó a 4.7 cm al final del tratamiento. Estas mujeres también experimentaron una disminución en los síntomas, los que incluían sangrado vaginal excesivo y molestias pélvicas. El 95 % de estas mujeres 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 mujeres que recibieron LUPRON DEPOT 3.75 mg (N = 46) entre el 77 % que demostró una disminución ≥ 25 % en el volumen uterino mientras recibía terapia. Por lo general, la menstruación volvió a producirse dentro 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 a mujeres 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.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada kit de LUPRON DEPOT 11.25 mg (NDC 0074-3663-03) contiene:

- una jeringa de doble cámara precargada;
- un émbolo;
- dos gasas con alcohol.

Cada jeringa de dosis única de doble cámara contiene polvo blanco estéril de microesferas liofilizadas de 11.25 mg de acetato de leuprorelina incorporado en un polímero biodegradable en una cámara y un diluyente incoloro (1.5 ml) en la otra cámara. Cuando se mezcla con el diluyente, LUPRON DEPOT® 11.25 mg (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación retardada) para inyección se administra como una inyección i.m. única.

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 PACIENTES

Pérdida de densidad ósea

Informe a los pacientes sobre el riesgo de pérdida de densidad mineral ósea y que el tratamiento está limitado (*consulte Dosis y administración [2.1]*). Advierta a los pacientes sobre otros factores que puedan aumentar y disminuir su riesgo de pérdida de densidad mineral ósea (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Toxicidad embriofetal

- Advierta a las mujeres con capacidad de procrear sobre el posible riesgo para un feto. Aconseje a las pacientes que informen al profesional de atención médica sobre un embarazo confirmado o sospecha de embarazo (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]* y *Uso en poblaciones especiales [8.1]*).
- Si se indica un método anticonceptivo, recomiende a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con LUPRON DEPOT 11.25 mg (*consulte Uso en poblaciones especiales [8.3]*).

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han notificado reacciones de hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia, con el uso de LUPRON DEPOT. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica adecuada si se producen síntomas de reacciones de hipersensibilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]* y *Reacciones adversas [6.2]*).

Exacerbación inicial de los síntomas

Advierta a los pacientes que pueden presentar un aumento de los síntomas durante los días iniciales de la terapia. Advierta a los pacientes que estos síntomas deberían disiparse con la terapia continuada (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*).

Convulsiones

Informe a los pacientes que se han informado casos de convulsiones en pacientes que han recibido LUPRON DEPOT. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica en caso de convulsiones (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

Depresión clínica

Informe a los pacientes que puede presentarse depresión o esta puede empeorar durante el tratamiento con agonistas de la GnRH, entre ellos LUPRON DEPOT 11.25 mg, especialmente en pacientes con antecedentes de depresión. Aconseje a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier pensamiento o conducta que cause preocupación a los profesionales de atención médica (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).

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

©2020 AbbVie Inc.
Revisado: Marzo de 2020
Ref.: 03-B928

LAB-3551 **VERSIÓN MAESTRA**

LAB-4638 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-4639 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie