

LUPRON DEPOT-PED®

(Leuprolide acetate para suspensión depot)

Lupron Depot-PED 7.5 mg
Lupron Depot-PED 11.25 mg
Uno y tres meses
Lupron Depot-PED 15 mg
Lupron Depot-PED 30 mg

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

LUPRON DEPOT-PED (acetato de leuprorelina para suspensión de liberación prolongada) inyección, polvo, liofilizado, para suspensión

Aprobación inicial en los EE. UU.: 1993

PRINCIPALES CAMBIOS EFECTUADOS RECIENTEMENTE

Advertencias y precauciones (5.2) 5/2017
Advertencias y precauciones (5.3) 5/2017

INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT-PED es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin releasing hormone, GnRH) indicado para el tratamiento de niños con pubertad precoz central. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- LUPRON DEPOT-PED se administra como inyección intramuscular única. La dosis inicial de 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para la administración de 1 mes depende del peso del niño. (2)
- LUPRON DEPOT-PED se administra como inyección intramuscular única. Las dosis son de 11.25 mg o 30 mg para la administración de 3 meses.(2)
- Deben controlarse los parámetros hormonales y clínicos durante el tratamiento para asegurar una supresión adecuada. (2)
- El lugar de la inyección debe variarse periódicamente. (2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes y LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses se presentan en jeringa precargada de doble cámara para inyección intramuscular. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Reacciones de hipersensibilidad. (4)
- Embarazo. (4.8.1)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Puede observarse un aumento de los signos y síntomas clínicos de pubertad durante las primeras 2 a 4 semanas de terapia, ya que las gonadotropinas y esteroides sexuales aumentan por encima de los valores iniciales debido al efecto estimulador inicial del fármaco antes de ser suprimidos. (5.1)
- Se han informado eventos psiquiátricos en pacientes que recibieron agonistas de la GnRH. Los eventos incluyen labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión. Controle el desarrollo o el empeoramiento de los síntomas psiquiátricos. (5.2)
- Se han observado convulsiones en pacientes con o sin antecedentes de ataques convulsivos, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, alteraciones del sistema nervioso central o tumores y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

- Pueden ocurrir eventos adversos relacionados con la supresión de la secreción de esteroides sexuales endógenos con LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes. (6.1, 6.3)
- En estudios clínicos de LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 2 pacientes) fueron: dolor en

el lugar de la inyección, aumento de peso, dolor de cabeza, alteraciones anímicas e hinchazón en el lugar de la inyección. (6.2)

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- No se recomienda el uso de LUPRON DEPOT-PED en niños menores de 2 años. (8.4)

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 5/2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Dosis y principios de dosificación 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes
- Dosis y principios de dosificación 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses
- Instrucciones para la reconstitución y administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Aumento inicial de los niveles de gonadotropinas y esteroides sexuales
- Eventos psiquiátricos
- Convulsiones
- Control y análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes - Experiencia en ensayos clínicos
- LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses - Experiencia en ensayos clínicos
- Etapas posteriores a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Interacciones farmacológicas/con los análisis de laboratorio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Madres lactantes
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes
- LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

LUPRON DEPOT-PED está indicado para el tratamiento de niños con pubertad precoz central (central precocious puberty, CPP).

La CPP se define como el inicio temprano de características sexuales secundarias (en general antes de los 8 años en las niñas y 9 años en los varones) asociado con la activación de la gonadotropina hipofisaria pubertal. Puede presentar una edad ósea significativamente avanzada que puede provocar una estatura adulta disminuida.

Antes del inicio del tratamiento, debe confirmarse el diagnóstico clínico de CPP a través de la medición de las concentraciones de la hormona luteinizante (luteinizing hormone, LH) en sangre (basales o estimuladas con un análogo de GnRH), esteroides sexuales y evaluación de la edad ósea frente a la edad cronológica. Las evaluaciones iniciales deben incluir mediciones de estatura y peso, imágenes de diagnóstico del cerebro (para descartar un tumor intracraneal), ecografía pélvica/testicular/suprarrenal (para descartar tumores con secreción de esteroides), niveles de gonadotropina coriónica humana (para descartar un tumor con secreción de gonadotropina coriónica) y mediciones de esteroides suprarrenales para excluir hiperplasia suprarrenal congénita.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis y principios de dosificación 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes

LUPRON DEPOT-PED debe administrarse bajo la supervisión de un médico.

LUPRON DEPOT-PED se administra como inyección intramuscular única, una vez al mes. La dosis inicial dependerá del peso del niño, según se indica en la siguiente tabla.

Peso corporal	Dosis recomendada
≤ 25 kg	7.5 mg
> 25-37.5 kg	11.25 mg
> 37.5 kg	15 mg

La dosis de LUPRON DEPOT-PED debe ser individualizada para cada niño. Si no se logra la supresión clínica y hormonal adecuada con la dosis inicial, debe aumentarse a la siguiente dosis más alta disponible (p. ej., 11.25 mg o 15 mg en la siguiente inyección mensual). De manera similar, la dosis puede ajustarse con los cambios en el peso corporal. El lugar de la inyección debe variarse periódicamente.

El objetivo de la terapia es suprimir las gonadotropinas hipofisarias y los esteroides sexuales periféricos y detener la progresión de las características sexuales secundarias. Deben controlarse los parámetros clínicos y hormonales después de 1 a 2 meses de iniciar la terapia y con cada cambio de dosis a fin de asegurar la supresión adecuada de la gonadotropina hipofisaria. Una vez hallada una dosis que provoque una supresión hormonal adecuada, con frecuencia puede mantenerse durante toda la terapia en la mayoría de los niños. Sin embargo, se recomienda verificar la supresión hormonal adecuada en estos pacientes, ya que el peso puede aumentar significativamente mientras se administra la terapia.

Cada formulación y concentración de LUPRON DEPOT-PED tiene características de liberación diferentes. No use jeringas parciales o una combinación de jeringas para lograr una dosis particular.

LUPRON DEPOT-PED debe interrumpirse en la edad adecuada de inicio de la pubertad, a criterio del médico.

Para un rendimiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (prefilled dual chamber syringe, PDS), lea y siga las instrucciones de la Sección 2.3.

2.2 Dosis y principios de dosificación 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses

LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses debe administrarse bajo supervisión médica.

LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses debe administrarse una vez cada tres meses (12 semanas) como inyección intramuscular única. Independientemente de la dosis elegida, el objetivo de la terapia es suprimir las gonadotropinas hipofisarias y los esteroides sexuales periféricos, y detener la progresión de las características sexuales secundarias. Deben controlarse los parámetros clínicos y hormonales durante el tratamiento, por ejemplo, luego de 2-3 meses, 6 meses y más adelante si se considera clínicamente adecuado, a fin de asegurar la supresión adecuada. En caso de supresión inadecuada, deben considerarse otros agonistas de la GnRH disponibles, indicados para el tratamiento de la CPP.

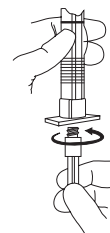
Cada formulación y concentración de LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses tiene características de liberación diferentes. No use jeringas parciales o una combinación de jeringas para lograr una dosis particular.

El tratamiento con LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses debe interrumpirse en la edad adecuada de inicio de la pubertad, a criterio del médico.

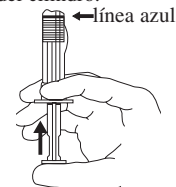
Para un rendimiento óptimo de la jeringa precargada de doble cámara (PDS), lea y siga las instrucciones de la Sección 2.3.

2.3 Instrucciones para la reconstitución y administración

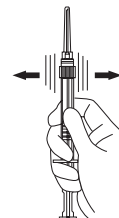
- Las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y administrarse como una inyección intramuscular única.
 - Como LUPRON DEPOT-PED no contiene ningún conservante, la suspensión debe inyectarse inmediatamente o desecharse si no se usa dentro de las dos horas posteriores.
 - Como ocurre con otros fármacos que se inyectan, se debe variar el lugar de la inyección en forma periódica.
- El polvo de LUPRON DEPOT-PED debe inspeccionarse visualmente y la jeringa NO DEBE USARSE si se observan signos de aglutinación o apelmazamiento. Una capa delgada de polvo en la pared de la jeringa se considera normal antes de mezclar con el diluyente. El diluyente debe tener un aspecto transparente.
 - Para preparar la inyección, enrosque el émbolo blanco en el tapón del extremo hasta que este comience a girar.



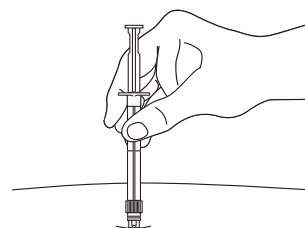
- Sostenga la jeringa en posición VERTICAL. Libere el diluyente EMPUJANDO LENTAMENTE (de 6 a 8 segundos) el pistón hasta que el primer tapón llegue a la línea azul en la mitad del cilindro.



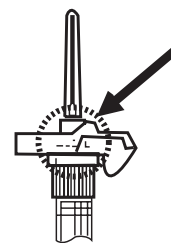
- Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Mezcle las microesferas (polvo) completamente agitando con cuidado la jeringa hasta que el polvo forme una suspensión uniforme. La suspensión tendrá un aspecto lechoso. Si el polvo se adhiere al tapón o se observa apelmazamiento/aglutinación, golpee suavemente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



- Sostenga la jeringa en posición VERTICAL. Con la mano contraria, tire de la tapa de la aguja hacia arriba sin girar.
- Mantenga la jeringa en posición VERTICAL. Empuje el émbolo para expulsar el aire de la jeringa. La jeringa está ahora lista para la inyección.
- Después de limpiar el lugar de la inyección con una gasa con alcohol, debe aplicarse la inyección intramuscular introduciendo la aguja en un ángulo de 90 grados en el área del glúteo, el muslo anterior o el hombro. Los lugares de inyección deben alternarse.



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



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

DESPUÉS DE LA INYECCIÓN

9. Retire la aguja. Una vez retirada la jeringa, active de inmediato el dispositivo de seguridad LuproLoc® empujando la flecha en el lock hacia arriba, en dirección a la punta de la aguja con el pulgar o el dedo, como se muestra en la ilustración, hasta que la tapa de la aguja del dispositivo de seguridad esté completamente extendida y se escuche o se sienta un CHASQUIDO.



INFORMACIÓN ADICIONAL

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes y LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses se presenta en jeringa precargada de doble cámara para inyección intramuscular.

4 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la GnRH, a los agonistas de la GnRH o a cualquiera de los excipientes de LUPRON DEPOT-PED. En la bibliografía médica, se han informado reacciones anafilácticas a agonistas de la GnRH.
- Todas las formulaciones de LUPRON DEPOT pueden causar daño fetal si se administran a una mujer embarazada. Cuando LUPRON DEPOT se administró por vía subcutánea a conejos, provocó un aumento relacionado con la dosis de las anomalías fetales importantes y la mortalidad fetal. Existe la posibilidad de que ocurra aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo. LUPRON DEPOT-PED está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. Si este fármaco se usa por error durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está usando este fármaco, se le deberá informar acerca del posible riesgo para el feto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Aumento inicial de los niveles de gonadotropinas y esteroides sexuales

Durante la fase inicial de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan por encima de los valores iniciales debido al efecto estimulador inicial del fármaco. Por lo tanto, puede observarse un aumento de los signos y síntomas clínicos de pubertad [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

5.2 Eventos psiquiátricos

Se han informado eventos psiquiátricos en pacientes que recibieron agonistas de la GnRH, incluido LUPRON DEPOT-PED. Los informes posteriores a la comercialización con esta clase de fármacos incluyen síntomas de labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión. Controle el desarrollo o el empeoramiento de síntomas psiquiátricos durante el tratamiento con LUPRON DEPOT-PED [consulte *Reacciones adversas* (6.3)].

5.3 Convulsiones

Se han observado informes de convulsiones posteriores a la comercialización en pacientes que recibieron agonistas de la GnRH, incluido el acetato de leuprorelina. Entre ellos se incluyeron pacientes con antecedentes de ataques convulsivos, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, alteraciones del sistema nervioso central o tumores y en pacientes que recibían medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones, como bupropión e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

5.4 Control y análisis de laboratorio

Debe controlarse la respuesta a LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes con una prueba de estímulo de GnRH α , LH basal o concentración sérica de los niveles esteroides sexuales a partir de 1 a 2 meses después del inicio de la terapia, con cambios de dosis o posiblemente durante la terapia para confirmar el mantenimiento de la eficacia. La medición de la edad ósea para determinar el avance debe realizarse cada 6 a 12 meses.

Debe controlarse la respuesta a la administración de LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses con una prueba de estímulo de GnRH α , LH basal o concentración sérica de los niveles esteroides sexuales a los 2-3 meses, 6 meses y más adelante, según se considere clínicamente adecuado, para asegurar la supresión adecuada. Además, debe evaluarse la estatura (para el cálculo de la tasa de crecimiento) y la edad ósea cada 6 a 12 meses.

Una vez establecida una dosis terapéutica, los niveles de gonadotropina y esteroides sexuales disminuirán a los niveles prepúberes. Las gonadotropinas y/o los esteroides sexuales pueden incrementar o aumentar por encima de los niveles prepúberes si la dosis es inadecuada. El incumplimiento del régimen farmacológico o la dosificación inadecuada pueden provocar un control inadecuado del proceso pubertal con un aumento de las gonadotropinas y/o los esteroides sexuales por encima de los niveles prepúberes [consulte *Estudios clínicos* (14) y *Reacciones adversas* (6)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes con agonistas de la GnRH, incluidos LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes y LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses son reacciones/dolor en el lugar de la inyección, incluidos absceso, dolor general, dolor de cabeza, labilidad emocional y sofocos/sudoración.

Durante la fase inicial de la terapia, las gonadotropinas y los esteroides sexuales aumentan por encima de los valores iniciales debido al efecto estimulador inicial del fármaco (efecto de exacerbación hormonal). Por lo tanto, puede observarse un aumento de los signos y síntomas clínicos de pubertad [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

6.1 LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes - Experiencia en ensayos clínicos

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

En dos estudios de niños con pubertad precoz central, en el 2 % o más de los pacientes que recibían el fármaco, se informaron las siguientes reacciones adversas como posible o probablemente relacionadas con el fármaco, según la atribución del médico tratante. Se excluyen las reacciones que no se consideran relacionadas con el fármaco.

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en el ≥ 2 % de los pacientes pediátricos que recibieron LUPRON DEPOT-PED de 1 mes

	Número de pacientes (N = 421)	
	N	(%)
Cuerpo completo		
Reacciones en el lugar de la inyección, incluido absceso*	37	(9)
Dolor general	12	(3)
Dolor de cabeza	11	(3)
Sistema cardiovascular		
Vasodilatación	9	(2)
Sistema integumentario (piel y faneras)		
Acné/seborrea	13	(3)
Erupción, incluido eritema multiforme	12	(3)
Sistema psiquiátrico		
Labilidad emocional	19	(5)
Sistema urogenital		
Vaginitis/sangrado vaginal/secreción vaginal	13	(3)

*La mayoría de los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada.

Reacciones adversas menos comunes

Se informaron las siguientes reacciones adversas emergentes del tratamiento en menos del 2 % de los pacientes y se mencionan a continuación por sistema de órganos.

Cuerpo entero: agravamiento de un tumor preexistente y disminución de la visión, reacción alérgica, olor corporal, fiebre, síndrome gripal, hipertrofia, infección; *Sistema cardiovascular:* bradicardia, hipertensión, trastorno vascular periférico, síncope; *Sistema digestivo:* estreñimiento, dispepsia, disfagia, gingivitis, aumento del apetito, náusea/vómitos; *Sistema endócrino:* madurez sexual acelerada, feminización, bocio; *Sistema linfático y sanguíneo:* púrpura; *Trastornos nutricionales y metabólicos:* retraso del crecimiento, edema periférico, aumento de peso; *Sistema musculoesquelético:* artralgia, trastorno articular, mialgia, miopatía; *Sistema nervioso:* hipercinesia, somnolencia; *Sistema psiquiátrico:* depresión, nerviosismo; *Sistema respiratorio:* asma, epistaxis, faringitis, rinitis, sinusitis; *Sistema integumentario (piel y faneras):* alopecia, trastorno del cabello, hirsutismo, leucoderma, trastorno de las uñas, hipertrofia de la piel; *Sistema urogenital:* trastorno del cuello del útero/neoplasia maligna, dismenorrea, ginecomastia/trastornos de las mamas, trastorno menstrual, incontinencia urinaria.

Laboratorio: Se informaron los siguientes eventos de laboratorio como reacciones adversas: presencia de anticuerpo antinuclear y aumento de la tasa de sedimentación.

6.2 LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses - Experiencia en ensayos clínicos

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

Tabla 3. Porcentaje de pacientes con reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en ≥ 2 pacientes pediátricos que recibieron LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses.						
	11.25 mg cada 3 meses N=42		30 mg cada 3 meses N=42		N total = 84	
	N	%	N	%	N	%
Dolor en el lugar de la inyección	8	(19)	9	(21)	17	(20)
Aumento de peso	3	(7)	3	(7)	6	(7)
Dolor de cabeza	1	(2)	3	(7)	4	(5)
Alteración anímica	2	(5)	2	(5)	4	(5)
Hinchazón en el lugar de la inyección	1	(2)	1	(2)	2	(2)

Reacciones adversas menos comunes

Se informaron las siguientes reacciones adversas emergentes del tratamiento en un paciente y se mencionan a continuación por clase de órgano o sistema:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas; **Trastornos generales y del lugar de administración:** astenia, alteración de la marcha, absceso en el lugar de la inyección estéril, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección, irritabilidad; **Trastornos metabólicos y nutricionales:** disminución del apetito, obesidad; **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:** dolor musculoesquelético, dolor en las extremidades; **Trastornos del sistema nervioso:** mareos; **Trastornos psiquiátricos:** llanto, deseo de llorar constante; **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** tos; **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:** hiperhidrosis; **Vasculopatías:** palidez.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han observado los siguientes eventos adversos con esta u otras formulaciones de acetato de leuporelina inyectable. Como la leuporelina tiene múltiples indicaciones y, por lo tanto, múltiples poblaciones de pacientes, algunos de estos eventos adversos pueden no aplicarse a todos los pacientes.

También se informó la presencia de reacciones alérgicas (reacciones anafilácticas y de fotosensibilidad, erupción y urticaria).

Trastornos gastrointestinales: náuseas, dolor abdominal, vómitos;

Trastornos generales y del lugar de administración: se ha informado dolor de pecho, reacciones en el lugar de la inyección, incluidos induración y absceso;

Investigaciones: disminución de los glóbulos blancos, aumento de peso;

Trastornos metabólicos y nutricionales: diabetes mellitus;

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: síntomas similares a tenosinovitis;

Trastornos psiquiátricos: se ha observado labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión con agonistas de la GnRH, incluido LUPRON DEPOT-PED [consulte Advertencias y precauciones (5.2)]; se ha informado depresión, incluidos informes poco frecuentes de pensamientos suicidas e intento de suicidio, para los agonistas de la GnRH, incluido LUPRON DEPOT-PED, en niños que recibieron tratamiento para la pubertad precoz central. Muchos de estos pacientes, pero no todos, tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica u otras comorbilidades con un mayor riesgo de depresión.

Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, convulsiones [consulte Advertencias y precauciones (5.3)], fractura de la columna vertebral/parálisis;

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: sofocos, rubor, hiperhidrosis;

Trastornos del aparato reproductor y mamas: dolor prostático;

Vasculopatías: hipertensión, hipotensión.

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

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas basadas en la farmacocinética; sin embargo, no se prevé que ocurran interacciones farmacológicas [consulte Farmacología clínica (12.3)].

7.1 Interacciones farmacológicas/con los análisis de laboratorio

La administración de LUPRON DEPOT-PED en dosis terapéuticas provoca la supresión del sistema hipofisario y gonadal. Por lo tanto, los análisis diagnósticos de la función gonadotrófica hipofisaria y gonadal realizados durante el tratamiento y hasta seis meses después de la interrupción de LUPRON DEPOT-PED pueden verse afectados. En general, la función hipofisaria-gonadal normal se restablece dentro de los seis meses después de interrumpir el tratamiento con LUPRON DEPOT-PED.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de embarazo X

LUPRON DEPOT-PED está contraindicado en mujeres que están embarazadas o que puedan quedar embarazadas mientras reciben el fármaco [consulte Contraindicaciones (4)].

El uso seguro del acetato de leuporelina no se ha establecido en estudios clínicos. Antes de comenzar o durante el tratamiento con acetato de leuporelina, es aconsejable determinar si la paciente está embarazada. El acetato de leuporelina no es un anticonceptivo. Si se requiere un método anticonceptivo, debe usarse un método no hormonal.

Cuando se administró LUPRON DEPOT por vía subcutánea a grupos de conejas en dosis única en el día 6 de gestación en dosis de prueba de 0.00024, 0.0024 y 0.024 mg/kg (1/1900 a 1/19 de la dosis pediátrica humana), ocasionó un aumento relacionado con la dosis de las anomalías fetales importantes. Estudios similares en ratas no lograron demostrar un aumento de las malformaciones fetales. Hubo un aumento de la mortalidad fetal y disminución de los pesos fetales con las dos dosis más altas de LUPRON DEPOT en conejos y con la dosis más alta en ratas. No se observaron malformaciones fetales, pero sí un aumento de reabsorciones fetales y mortalidad en rata y conejo, cuando se administró la formulación de inyección diaria de acetato de leuporelina, por vía subcutánea, una vez al día, en dosis más bajas (0.1-1 mcg/kg/día en conejo; 10 mcg/kg/día en rata), durante el período de organogénesis. Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencias lógicas de las alteraciones en los niveles hormonales provocados por este fármaco. Por lo tanto, existe la posibilidad de que ocurra aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si el acetato de leuporelina se excreta en la leche materna. LUPRON DEPOT-PED no debe ser utilizado por madres lactantes.

8.4 Uso pediátrico

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años. No se recomienda el uso de LUPRON DEPOT-PED en niños menores de 2 años.

8.5 Uso geriátrico

LUPRON DEPOT 7.5 mg de 1 mes y 30 mg de 4 meses están indicados para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado. No se dispone de información clínica sobre LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes y LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses para personas a partir de los 65 años.

10 SOBREDOSIS

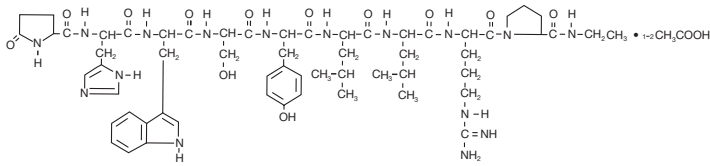
En los primeros ensayos clínicos que usaron acetato de leuporelina en pacientes adultos, dosis de hasta 20 mg/día por un máximo de dos años no causaron efectos adversos distintos de los observados con la dosis de 1 mg/día.

En ratas, la administración subcutánea de acetato de leuporelina como dosis única, equivalente a 225 veces la dosis pediátrica humana recomendada, expresada según cada peso corporal, provocó disnea, disminución de la actividad e irritación local en el lugar de la inyección. En el presente, no hay evidencia de que exista un equivalente clínico de este fenómeno.

En casos de sobredosis, deben seguirse los principios de manejo y control del estándar de atención.

11 DESCRIPCIÓN

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



LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes
LUPRON DEPOT-PED está disponible en jeringa precargada de doble cámara con microesferas liofilizadas estériles que, al mezclarlas con el diluyente, se convierten en suspensión, prevista para una inyección intramuscular única.

La cámara frontal de la jeringa precargada de doble cámara de LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg y 15 mg contiene acetato de leuporelina (7.5/11.25/15 mg), gelatina purificada (1.3/1.95/2.6 mg), copolímero de ácido DL-láctico y glicólico (66.2/99.3/132.4 mg) y D-manitol (13.2/19.8/26.4 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.

LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses

LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para 3 meses de tratamiento está disponible en forma de jeringa precargada de doble cámara que contiene microesferas liofilizadas estériles que, cuando se mezclan con diluyente, se convierten en una suspensión que se administra en forma de una inyección intramuscular **UNA VEZ CADA TRES MESES**.

La cámara frontal de la jeringa precargada de doble cámara de LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg para administración de 3 meses contiene acetato de leuporelina (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.

La cámara frontal de la jeringa precargada de doble cámara de LUPRON DEPOT-PED 30 mg para administración de 3 meses contiene acetato de leuporelina (30 mg), ácido poliláctico (264.8 mg) y D-manitol (51.9 mg). La segunda cámara del diluyente contiene carboximetilcelulosa sódica (7.5 mg), D-manitol (75.0 mg), polisorbato 80 (1.5 mg), agua para inyección, USP, y ácido acético glacial, USP, para controlar el pH.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El acetato de leuporelina, un agonista de la GnRH, actúa como inhibidor potente de la secreción de gonadotropina cuando se administra en forma continua en dosis terapéuticas. Estudios en seres humanos indican que luego de un estímulo inicial de las gonadotropinas, la estimulación crónica con acetato de leuporelina provoca la supresión o "regulación descendente" de estas hormonas y la supresión consecuente de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Estos efectos son reversibles al interrumpir la terapia farmacológica.

El acetato de leuporelina no es activo cuando se administra por vía oral.

12.3 Farmacocinética

Absorción

LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes

Tras una única administración de LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg para administración de 1 mes a pacientes adultos, la concentración plasmática de leuporelina máxima media fue de casi 20 ng/ml a las 4 horas y luego disminuyó a 0,36 ng/ml a las 4 semanas. Sin embargo, el ensayo que se utilizó en el estudio no pudo distinguir la leuporelina intacta ni un metabolito inactivo principal. Se han observado concentraciones plasmáticas de leuporelina no detectable durante la administración crónica de LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, pero los niveles de testosterona parecen mantenerse a niveles de castración.

En un estudio de 55 niños con pubertad precoz central, se administraron dosis de 7.5 mg, 11.25 mg y 15.0 mg de LUPRON DEPOT-PED cada 4 semanas y en un subconjunto de 22 niños, se determinaron concentraciones plasmáticas mínimas de leuporelina de acuerdo con las categorías de peso, como se resume a continuación:

Rango de peso del paciente (kg)	Promedio de peso grupal (kg)	Dosis (mg)	Media del nivel mínimo de leuporelina en plasma \pm desviación estándar (standard deviation, SD) (ng/ml)*
20.2 - 27.0	22.7	7.5	0.77 \pm 0.033
28.4 - 36.8	32.5	11.25	1.25 \pm 1.06
39.3 - 57.5	44.2	15.0	1.59 \pm 0.65

* Los valores promedio del grupo determinados en la semana 4 inmediatamente antes de la inyección de leuporelina. Los niveles del fármaco a las 12 y 24 semanas fueron similares a los niveles respectivos de 4 semanas.

LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses

Tras una administración única de LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses a niños con CPP, las concentraciones de leuporelina aumentaron con el aumento de la dosis, con una concentración plasmática máxima media de leuporelina de 19.1 y 52.5 ng/ml luego de 1 hora para los niveles de dosis de 11.25 y 30 mg, respectivamente. Las concentraciones luego disminuyeron a 0.08 y 0.25 ng/ml a las 2 semanas después de la administración para los niveles de dosis de 11.25 y 30 mg. La concentración plasmática media de leuporelina se mantuvo constante del mes 1 al mes 3 para las dosis de 11.25 y 30 mg. Las concentraciones medias de leuporelina 3 meses después de la primera y la segunda inyección fueron similares e indicaron que no hubo una acumulación de leuporelina por la administración repetida.

Distribución

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

Metabolismo

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

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

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

Excreción

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

Poblaciones específicas

No se ha determinado la farmacocinética de LUPRON DEPOT-PED en pacientes con deterioro hepático o renal.

Interacciones farmacológicas

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas basados en la farmacocinética con LUPRON DEPOT-PED. Sin embargo, debido a que el acetato de leuporelina es un péptido degradado principalmente por las enzimas peptidasas y no por citocromo P-450, como se observó en estudios específicos, y el fármaco se une a las proteínas plasmáticas solo en un 46 %, no se prevé que ocurran interacciones farmacológicas.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

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

Tras la administración subcutánea de LUPRON DEPOT a ratas macho y hembra antes del apareamiento, se observó atrofia de los órganos reproductivos y supresión del desempeño reproductivo.

En un estudio con acetato de leuporelina, ratas macho inmaduras demostraron degeneración tubular en los testículos incluso después de un período de recuperación. A pesar del fracaso en la recuperación histológica, los machos tratados demostraron ser tan fértiles como los animales de control. Además, no se observaron cambios histológicos en las ratas hembra siguiendo el mismo protocolo. En ambos sexos, las crías de los animales tratados parecieron normales. El efecto del tratamiento de los progenitores en el desempeño reproductivo de la generación F1 se ha evaluado utilizando la formulación de LUPRON DEPOT a grupos de ratas como dosis subcutánea única de 0.024 mg/kg (1/19 de la dosis pediátrica) en el día 15 de gestación o la administración en el día del parto en dosis de hasta 8 mg/kg (18 veces la dosis pediátrica). No hubo efectos en el crecimiento, el desarrollo morfológico y el desempeño reproductivo de la generación F1.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes

En niños con pubertad precoz central (CPP), dosis terapéuticas de LUPRON DEPOT-PED reducen las gonadotropinas estimuladas y basales a niveles prepúberes. La testosterona y el estradiol también se reducen a niveles prepúberes en machos y hembras, respectivamente. La reducción de gonadotropinas y esteroides sexuales permite un regreso al crecimiento y el desarrollo físico y psicológico adecuado para la edad. Se han observado los siguientes efectos con la administración crónica de leuprorelina: cese de la menstruación (en niñas), normalización y estabilización del crecimiento lineal y el avance de la edad ósea, estabilización de los signos y síntomas clínicos de pubertad.

Se trataron 55 sujetos con CPP (49 de sexo femenino y 6 de sexo masculino, sin tratamiento previo con GnRHa) con formulaciones de LUPRON DEPOT-PED para 1 mes hasta la edad adecuada para ingresar en la pubertad (consulte los datos del período de tratamiento a continuación) y un subgrupo de 40 sujetos recibieron seguimiento posterior al tratamiento (consulte los datos del período de seguimiento a continuación).

Datos del período de tratamiento:

Durante el período de tratamiento, LUPRON DEPOT-PED suprimió las gonadotropinas y los esteroides sexuales a niveles prepúberes. Se logró la supresión de concentraciones de LH estimulada máxima a < 1.75 mIU/ml en el 96 % de los sujetos al mes 1. Cinco sujetos requirieron dosis más altas del fármaco del estudio para lograr o retener la supresión de LH. La cantidad y el porcentaje de sujetos con supresión de la LH estimulada máxima < 1.75 mIU/ml y LH estimulada máxima media \pm SD a través del tiempo se muestra en la Tabla 4. La edad media \pm SD al inicio del tratamiento fue de 7 ± 2 años y la duración del tratamiento fue de 4 ± 2 años. Seis meses después de finalizar el período de tratamiento, la LH estimulada máxima media fue $20.6 \pm$ SD 13.7 mIU/ml ($n = 30$).

Tabla 4. Cantidad y porcentaje de pacientes con LH estimulada máxima < 1.75 mIU/ml y la LH máxima media (SD) en cada visita a la clínica

Semanas en el estudio	n con LH estimulada máxima < 1.75 mIU/ml/ N con una medición de LH para esa semana		LH máxima media (SD)
	n/N	%	
Inicio	0/55	0 %	35.0 (21.32)
Semana 4	53/55	96.4 %	0.8 (0.57)
Semana 12	48/54	88.9 %	1.1 (1.77)
Semana 24	48/53	90.6 %	0.8 (0.79)
Semana 36	51/54	94.4 %	0.6 (0.43)
Semana 48	51/54	94.4 %	0.6 (0.47)
Semana 72	52/52	100 %	0.5 (0.30)
Semana 96	46/46	100 %	0.4 (0.33)
Semana 120	40/40	100 %	0.4 (0.27)
Semana 144	36/36	100 %	0.4 (0.24)
Semana 168	27/28	96.4 %	1.2 (4.58)
Semana 216	18/19	94.7 %	0.5 (0.90)
Semana 240	16/17	94.1 %	0.4 (0.62)
Semana 264	14/15	93.3 %	0.4 (0.41)
Semana 288	11/11	100 %	0.3 (0.22)
Semana 312	9/9	100 %	0.4 (0.20)
Semana 336	6/6	100 %	0.3 (0.10)
Semana 360	6/6	100 %	0.3 (0.13)
Semana 384	5/5	100 %	0.2 (0.10)
Semana 408	3/3	100 %	0.2 (0.09)
Semana 432	2/2	100 %	0.3 (0.04)
Semana 456	2/2	100 %	0.2 (0.04)
Semana 480	1/1	100 %	0.2 (NC)
Semana 504	1/1	100 %	0.2 (NC)

La supresión (definida como regresión o ningún cambio) de los signos físicos/clínicos de pubertad se logró en la mayoría de los pacientes. En las mujeres, la supresión del desarrollo de las mamas varió del 66.7 % al 90.6 % de los sujetos durante los primeros 5 años de tratamiento. El estradiol estimulado medio fue de 15.1 pg/ml al inicio, disminuyó al nivel de detección más bajo (5.0 pg/ml) para la semana 4 y se mantuvo así durante los primeros 5 años de tratamiento. En los varones, la supresión del desarrollo de los genitales varió del 60 % al 100 % de los sujetos durante los primeros 5 años de tratamiento. La testosterona estimulada media fue de 347.7 ng/dl al inicio y se mantuvo a niveles no mayores de 25.3 ng/dl durante los primeros 5 años de tratamiento.

Se observó un “efecto de exacerbación” de sangrado o manchado pasajero durante las primeras 4 semanas de tratamiento en el 19.4 % (7/36) de las mujeres que no habían tenido el comienzo de la menstruación al inicio. Después de las primeras 4 semanas y por el resto del período de tratamiento, ningún sujeto informó sangrado similar al de la menstruación, y solo se observó manchado aislado.

En muchos sujetos, la tasa de crecimiento disminuyó con el tratamiento, al igual que la relación edad ósea-edad cronológica. Hasta el año 5, la tasa de crecimiento media varió entre 3.4 y 5.6 cm/año. La relación media de la edad ósea con la edad cronológica disminuyó de 1.5 al inicio a 1.1 para el final del tratamiento. El puntaje de desviación estándar de estatura media cambió de 1.6 al inicio a 0.7 al final de la fase de tratamiento.

Datos del período de seguimiento:

35 mujeres y 5 varones participaron en un período de seguimiento posterior al tratamiento para evaluar la función reproductiva (en mujeres) y la estatura final. A los 6 meses después del tratamiento, la mayoría de los sujetos volvieron a tener los niveles de LH de la pubertad (87.9 %) y los signos clínicos de reanudación de la progresión de la pubertad fueron evidentes con un aumento en el desarrollo mamario en las niñas (66.7 %) y un aumento en el desarrollo genital de los niños (80 %).

De los 40 pacientes evaluados en el seguimiento, se observaron 33 de ellos hasta que llegaron a la estatura adulta final o casi final. Estos pacientes tuvieron un aumento medio en la estatura adulta final comparada con la estatura adulta prevista al inicio. El puntaje de desviación estándar de estatura adulta final media fue de -0.2.

Después de interrumpir el tratamiento, se informaron menstruaciones regulares en todas las pacientes que alcanzaron los 12 años de edad durante el seguimiento; el tiempo medio hasta la menstruación fue de aproximadamente 1.5 años; la edad media de inicio de la menstruación después de interrumpir el tratamiento fue 12.9 años. Se recopilaron datos para evaluar la función reproductiva en una encuesta posterior al estudio de 20 niñas que llegaron a la adultez (edades 18-26): se informaron ciclos menstruales normales en el 80 % de las mujeres; se informaron 12 embarazos en un total de 7 de las 20 pacientes, incluidos embarazos múltiples en 4 pacientes.

14.2 LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses

En un estudio clínico, aleatorizado, abierto, de formulaciones de LUPRON DEPOT-PED para 3 meses, 84 sujetos (76 mujeres, 8 varones) de entre 1 y 11 años de edad recibieron la formulación de LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses. Cada grupo de dosis tuvo un número igual de pacientes no tratados previamente que tenían niveles de LH de la pubertad y pacientes tratados previamente con terapias de GnRHa que tenían niveles de LH prepúberes en el momento de entrar al estudio. El porcentaje de sujetos con supresión de la LH estimulada máxima a < 4.0 mIU/ml, según lo determinado por las evaluaciones en los meses 2, 3 y 6, es del 78.6 % en la dosis de 11.25 mg y 95.2 % en la dosis de 30 mg, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. Supresión de LH estimulada máxima desde el mes 2 hasta el mes 6

Parámetro	LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg cada 3 meses			LUPRON DEPOT-PED 30 mg cada 3 meses		
	Sin tratamiento previo N = 21	Antes del trat. ^a N = 21	Total N = 42	Sin tratamiento previo N = 21	Antes del trat. ^a N = 21	Total N = 42
Porcentaje con supresión	76.2	81.0	78.6	90.5	100	95.2
Intervalo de confianza (IC) del 95 % bilateral	52.8, 91.8	58.1, 94.6	63.2, 89.7	69.6, 98.8	83.9, 100	83.8, 99.4

a. Tratados previamente con GnRHa durante un mínimo de 6 meses antes de la inscripción en el estudio fundamental L-CP07-167.

Los niveles de LH estimulada máxima media para todas las visitas se muestran por dosis y subgrupo (sujetos sin tratamiento previo frente a sujetos con tratamiento previo) en las Figuras 1 y 2.

Figura 1. LH estimulada máxima media para LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg para administración de 3 meses

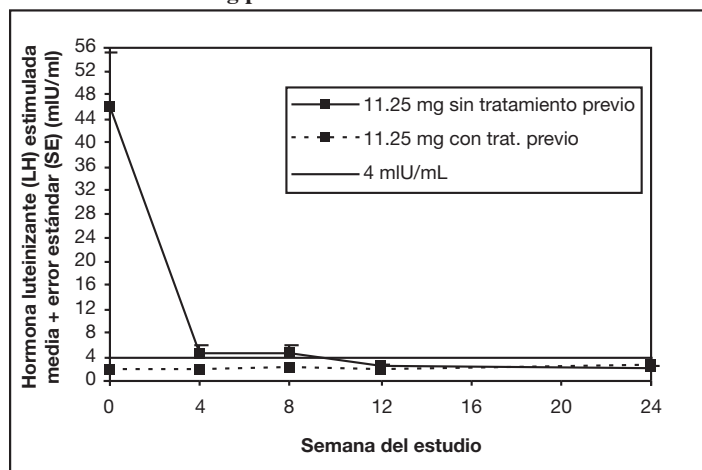
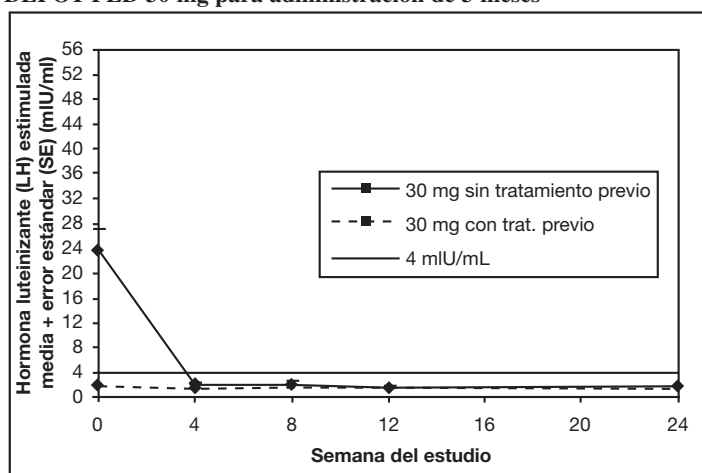


Figura 2. LH estimulada máxima media para LUPRON DEPOT-PED 30 mg para administración de 3 meses



Para la dosis de LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg para administración de 3 meses, el 93 % (39/42) de los sujetos, y para la dosis de LUPRON DEPOT-PED 30 mg para administración de 3 meses, el 100 % (42/42) de los sujetos tuvieron supresión de esteroides sexuales (estradiol o testosterona) a niveles prepúberes en todas las visitas. Se observó supresión clínica de la pubertad en pacientes de sexo femenino en 29 de 32 (90.6 %) y 28 de 34 (82.4 %) de las pacientes en los grupos de 11.25 mg y 30 mg, respectivamente, en el mes 6. Se observó supresión clínica de la pubertad en pacientes de sexo masculino en 1 de 2 (50.0 %) y 2 de 5 (40.0 %) de los pacientes en los grupos de 11.25 mg y 30 mg, respectivamente, en el mes 6. En sujetos con datos completos de edad ósea, 29 de 33 (87.9 %) en el grupo de 11.25 mg y 30 de 40 en el grupo de 30 mg (75.0 %) tuvieron una disminución en la relación de la edad ósea con la edad cronológica al mes 6 en comparación con la selección.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes tiene la siguiente presentación:		
Kit de 1 mes con jeringa precargada de doble cámara	7.5 mg	NDC 0074-2108-03
Kit de 1 mes con jeringa precargada de doble cámara	11.25 mg	NDC 0074-2282-03
Kit de 1 mes con jeringa precargada de doble cámara	15 mg	NDC 0074-2440-03
LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses tiene la siguiente presentación:		
Kit de 3 meses con jeringa precargada de doble cámara	11.25 mg	NDC 0074-3779-03
Kit de 3 meses con jeringa precargada de doble cámara	30 mg	NDC 0074-9694-03

La jeringa precargada de LUPRON DEPOT-PED para administración de 1 mes contiene microesferas liofilizadas de acetato de leuprorelina incorporadas en un copolímero de ácido glicólico/ácido láctico biodegradable.

La jeringa precargada de LUPRON DEPOT-PED para administración de 3 meses contiene microesferas liofilizadas estériles de acetato de leuprorelina incorporadas en un polímero de ácido láctico biodegradable.

Cuando se mezcla con 1 milímetro de diluyente acompañante, LUPRON DEPOT-PED para administración de 1 mes se administra como inyección intramuscular única. Cuando se mezcla con 1.5 milímetro de diluyente acompañante, LUPRON DEPOT-PED para administración de 3 meses se administra como inyección intramuscular única.

Cada kit contiene:

- una jeringa de doble cámara precargada con aguja de 1/2 pulgada con dispositivo de seguridad LuproLoc®
- un émbolo
- dos gases con alcohol
- prospecto de confirmación de población, dosis y frecuencia
- un anexo con la información de prescripción completa

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

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Información para cuidadores

Antes de comenzar la terapia con LUPRON DEPOT-PED, se debe informar a los pacientes lo siguiente:

- Todas las formulaciones están contraindicadas en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está usando el fármaco, se deberá informar a la paciente acerca del posible riesgo para el feto.
- La terapia continua es importante y debe aceptarse el cumplimiento del esquema de administración del fármaco recomendado (mensual para LUPRON DEPOT-PED para administración de 1 mes y cada tres meses para LUPRON DEPOT-PED para administración de 3 meses) para que la terapia sea exitosa. Si no se cumple el esquema de inyección, puede volver a comenzar el desarrollo pubertal.
- Durante las primeras semanas de tratamiento, pueden ocurrir signos de pubertad, p. ej., sangrado vaginal. Este es un efecto inicial común del fármaco. Si estos síntomas continúan más allá del segundo mes de tratamiento, se debe notificar al médico.
- Informe a los cuidadores que se han observado síntomas de labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión en pacientes que recibieron agonistas de la GnRH, incluido LUPRON DEPOT-PED. Alerta a los cuidadores sobre la posibilidad de desarrollo o empeoramiento de síntomas psiquiátricos, que incluyen depresión, durante el tratamiento con LUPRON DEPOT-PED [consulte Advertencias y precauciones (5.2), Reacciones adversas (6.3)].
- Informe a los cuidadores que se han observado informes de convulsiones en pacientes que recibían agonistas de la GnRH, incluido el acetato de leuprorelina. Los pacientes con antecedentes de ataques convulsivos, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, alteraciones del sistema nervioso central o tumores y los pacientes que recibían medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones pueden tener un mayor riesgo [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].
- Los efectos secundarios más comunes relacionados con el tratamiento con LUPRON DEPOT-PED para administración de 1 mes y 3 meses en estudios clínicos son: dolor; acné/seborrea; reacciones en el lugar de la inyección, incluidos dolor, hinchazón y absceso; erupción, incluido eritema multiforme; vaginitis/sangrado/secretión; aumento de peso; dolor de cabeza y alteración anímica.
- Después de la inyección, se prevé cierto dolor e irritación; sin embargo, si ocurren síntomas más graves, se debe contactar al médico. Cualquier signo o síntoma inusual debe informarse al médico.
- Los cuidadores deben notificar al médico si se desarrollan síntomas nuevos o los síntomas empeoran después de comenzar el tratamiento.

Fabricado por
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064

Por Takeda Pharmaceutical Company Limited
Osaka, Japón 540-8645

TM: marca comercial
®: marca comercial registrada

Ref.: 03-B510-R24

Rev. mayo de 2017

©2017 AbbVie Inc.

202-1915955 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

202-1918518 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
LUPRON DEPOT-PED®
(acetato de leuprorelina para suspensión de liberación
prolongada)**

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LUPRON DEPOT-PED?

- Durante las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento, LUPRON DEPOT-PED puede causar un incremento de algunas hormonas. Durante este período, puede notar más signos de pubertad en su hijo, incluido el sangrado vaginal en las niñas. **Llame a su médico si estos signos continúan después del segundo mes de tratamiento con LUPRON DEPOT-PED.**
- Algunas personas que recibieron agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como LUPRON DEPOT-PED han tenido nuevos problemas mentales (psiquiátricos) o empeoramiento de estos. Los problemas mentales (psiquiátricos) pueden incluir síntomas emocionales, como los siguientes:
 - llanto
 - irritabilidad
 - inquietud (impaciencia)
 - ira
 - actitud agresiva

Llame al médico de su hijo de inmediato si este tiene nuevos síntomas o problemas mentales o empeoramiento de estos mientras recibe LUPRON DEPOT-PED.

- Algunas personas que recibieron agonistas de la GnRH como LUPRON DEPOT-PED han tenido ataques convulsivos. El riesgo de ataques convulsivos puede ser mayor en personas que reúnen estas condiciones:
 - tienen antecedentes de ataques convulsivos
 - tienen antecedentes de epilepsia
 - tienen antecedentes de tumores o problemas cerebrales o de los vasos cerebrales (cerebrovasculares)
 - están tomando un medicamento que se ha vinculado con los ataques convulsivos, como bupropión o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)

También se han producido ataques convulsivos en las personas que no han tenido ninguno de estos problemas. **Llame al médico de su hijo de inmediato si este tiene ataques convulsivos mientras recibe LUPRON DEPOT-PED.**

¿Qué es LUPRON DEPOT-PED?

- LUPRON DEPOT-PED es un medicamento recetado inyectable de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que se usa para el tratamiento de niños con pubertad precoz central (CPP).
- Se desconoce si LUPRON DEPOT-PED es seguro y efectivo en niños menores de 2 años.

LUPRON DEPOT-PED no debe usarse si su hijo reúne estas condiciones:

- es alérgico a la GnRH, a medicamentos agonistas de la GnRH o a cualquier ingrediente de LUPRON DEPOT-PED. Consulte al final de esta Guía del medicamento la lista completa de ingredientes de LUPRON DEPOT-PED.
- está o queda embarazada. LUPRON DEPOT-PED puede provocar defectos congénitos o pérdida del bebé. Si su hija queda embarazada, comuníquese con su médico.

Antes de que su hijo reciba LUPRON DEPOT-PED, informe a su médico sobre todas las afecciones médicas de su hijo, incluso si tiene lo siguiente:

- antecedentes de problemas mentales (psiquiátricos).
- antecedentes de ataques convulsivos.
- antecedentes de epilepsia.
- antecedentes de tumores o problemas cerebrales o de los vasos cerebrales (cerebrovasculares).
- está tomando un medicamento que se ha vinculado con los ataques convulsivos, como bupropión o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS).
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si LUPRON DEPOT-PED pasa a la leche materna.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma su hijo, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

¿De qué forma su hijo recibirá LUPRON DEPOT-PED?

- El médico de su hijo debe hacer análisis para asegurarse de que este tenga CPP antes de tratarlo con LUPRON DEPOT-PED.
- Un médico o enfermero capacitado inyecta LUPRON DEPOT-PED en el músculo de su hijo todos los meses o cada 3 meses. Su médico decidirá con qué frecuencia su hijo recibirá la inyección.
- Respete todas las visitas programadas al médico. Si omite una dosis programada, su hijo puede comenzar a tener signos de pubertad de nuevo. El médico hará exámenes y análisis de sangre regulares para detectar signos de pubertad.

¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de LUPRON DEPOT-PED?

LUPRON DEPOT-PED puede causar efectos secundarios graves. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de LUPRON DEPOT-PED?”.

Los efectos secundarios más comunes de LUPRON DEPOT-PED recibido 1 vez por mes incluyen los siguientes:

- reacciones en el lugar de la inyección, como dolor, hinchazón y absceso
- aumento de peso
- dolor en todo el cuerpo
- dolor de cabeza
- acné o escamas rojas, blancas, con picor y erupción (seborrea)
- erupción cutánea grave (eritema multiforme)
- cambios anímicos
- hinchazón de la vagina (vaginitis), sangrado vaginal y secreción vaginal

Los efectos secundarios más comunes de LUPRON DEPOT-PED recibido cada 3 veces incluyen los siguientes:

- dolor en el lugar de la inyección
- aumento de peso
- dolor de cabeza
- cambios anímicos
- hinchazón en el lugar de la inyección

Estos no son los únicos efectos secundarios posibles de LUPRON DEPOT-PED. **Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.**

¿Cómo debo guardar la INYECCIÓN LUPRON DEPOT-PED?

- Guarde la INYECCIÓN LUPRON DEPOT-PED a temperatura ambiente a entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- **Mantenga la INYECCIÓN LUPRON DEPOT-PED y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre el uso seguro y efectivo de LUPRON DEPOT-PED

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos a los detallados en la Guía del medicamento. No use LUPRON DEPOT-PED para una enfermedad para la cual no fue recetado. En esta Guía del medicamento, se resume la información más importante sobre LUPRON DEPOT-PED. Si desea obtener más información, consulte a su médico. Puede pedir información acerca de LUPRON DEPOT-PED dirigida a los médicos o enfermeros entrenados a su farmacéutico o médico.

¿Cuáles son los ingredientes de LUPRON DEPOT-PED? LUPRON DEPOT-PED 7.5 mg, 11.25 mg o 15 mg para administración de 1 mes:

Principios activos: acetato de leuprorelina para suspensión de liberación prolongada

Principios inactivos: gelatina purificada, copolímero de ácidos DL-láctico y glicólico, D-manitol, carboximetilcelulosa sódica, polisorbato 80, agua para inyección, USP, y ácido acético glacial, USP, para controlar el pH.

LUPRON DEPOT-PED 11.25 mg o 30 mg para administración de 3 meses:

Principios activos: acetato de leuprorelina para suspensión de liberación prolongada

Principios inactivos: ácido poliláctico, D-manitol, carboximetilcelulosa sódica, polisorbato 80, agua para inyección, USP, y ácido acético glacial, USP, para controlar el pH.

Fabricado para:

AbbVie Inc.

North Chicago, IL 60064

Por Takeda Pharmaceutical Company Limited

Osaka, Japón 540-8645

Para obtener más información, visite www.lupronped.com o

llame al 1-800-633-9110.

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisada: mayo de 2017

Ref.: 03-B510

202-1915955 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

202-1918518 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**