



Producto: Leprid® 7,5 (Leuprolide acetato 7,5 mg)
 Presentación: Inyectable liofilizado
 País/es: Leprid® 7,5 (Leuprolide acetato 7,5 mg) - Argentina

Versión del
 proceso
 interno
 P01

Materia: Prospecto
Medida: 180 x 250 mm
Código de Material Nuevo: 120690-00
Código Visual: 4 - 8 - 40
Código de Material Anterior: 120568-00
Soporte: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir Filete)
 Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		Cambio diseño
P01	6-12-2023	Modif AR
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		



Leprid® 7,5 Leuprolide Acetato 7,5 mg

VIA INTRAMUSCULAR

Inyectable liofilizado
 Venta bajo receta archivada
 Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Leprid® 7,5 Composición por frasco-ampolla:

Leuprolide Acetato 7,50 mg
 Excipientes: Gelatina, Polímero Láctico-Glicólico (PLGA), Manitolc.s.

SOLVENTE DILUYENTE

Composición por ampolla:
 Carboximetilcelulosa Sódica, Manitol, Polisorbato 80, Agua para Inyectables c.s.p.2,00 ml

CODIGO ATC: L02A E02

INDICACIONES

Leprid® 7,5 está indicado en el tratamiento paliativo de cáncer prostático avanzado.

ACCION FARMACOLOGICA

El Leuprolide Acetato, un agonista de la hormona liberadora de Gonadotropina, actúa como un potente inhibidor de la secreción de Gonadotropinas cuando se lo administra en forma continua y a dosis terapéuticas. De acuerdo con estudios llevados a cabo en animales y seres humanos, luego de una estimulación inicial, la administración crónica de Leuprolide Acetato produce la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible una vez interrumpido el tratamiento.

La administración de Leuprolide Acetato dio por resultado la inhibición del crecimiento de ciertos tumores hormonodependientes (tumores de próstata en ratas macho Noble y Dunning y tumores inducidos por el DMBA en ratas hembras), así como atrofia de los órganos reproductores.

En los seres humanos, la administración de Leuprolide Acetato produce un incremento inicial en los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculo-estimulante (FSH), lo que lleva a un aumento transitorio en los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en los hombres y de estrona y estradiol en las mujeres premenopáusicas). Sin embargo, la administración continua de Leuprolide Acetato reduce los niveles de la hormona luteinizante y de la foliculo-estimulante. En los hombres, la testosterona se reduce a los niveles de castración. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a los niveles posmenopáusicos. Estas disminuciones se producen dentro de las primeras dos a cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Los niveles de castración de la testosterona en pacientes con cáncer de próstata se han demostrado hasta hace 10 años. El Leuprolide Acetato no es activo cuando se lo administra por vía oral.

Farmacocinética

Absorción: Luego de una sola inyección en pacientes de Leuprolide Acetato 7,5 mg, la concentración media plasmática de leuprolide fue de casi 20 ng/ml a las 4 horas y de 0.36 ng/ml a las 4 semanas. Sin embargo, la leuprolide intacta y un metabolito inactivo principal no pudieron distinguirse por medio del ensayo que se usó en el estudio.

Las concentraciones plasmáticas de Leuprolide que no se detectan se observaron durante la administración crónica de Leuprolide Acetato 7,5 mg, pero los niveles de testosterona parecen mantenerse en los niveles de castración.

Distribución: el volumen de distribución medio a estado constante de Leuprolide, luego de la administración de un bolo intravenoso a voluntarios sanos de sexo masculino fue de 27 litros. La unión in vitro a las proteínas del plasma humano osciló entre el 43 y el 49%.

Metabolismo: En voluntarios sanos de sexo masculino, un bolo de 1 mg de Leuprolide administrado por vía intravenosa evidenció que la depuración sistémica media fue de 7.6 litros/hora, con una vida media terminal promedio de aproximadamente 3 horas, sobre la base de un modelo de dos compartimientos.

En ratas y perros, la administración de Leuprolide marcada con C14 demostró ser metabolizada en péptidos inactivos menores, un pentapéptido (Metabolito I), tripéptidos (Metabolito II y III) y un dipéptido (Metabolito IV). Estos fragmentos pueden ser catabolizados y transformarse así en subfragmentos.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal (M-I) medidas en 5 pacientes con cáncer de próstata alcanzaron el máximo nivel de 2 a 6 horas después de la administración y constituyeron, aproximadamente, un 6% de la concentración pico de la droga madre. Una semana después de la administración, las concentraciones plasmáticas medias del metabolito principal representaban aproximadamente un 20% de las concentraciones medias de Leuprolide.

Excreción: Luego de la administración de Leuprolide Acetato 7,5 mg a 3 pacientes, menos del 5% de la dosis se recuperó en forma de droga madre y de metabolito principal en la orina.

Poblaciones especiales: No se ha determinado la farmacocinética de la droga en pacientes con disfunción hepática y renal.

Interacciones con la droga: No se han realizado estudios farmacocinéticos basados en la interacción con otras drogas realizados con Leuprolide Acetato 7,5 mg. Sin embargo, debido a que el Leuprolide Acetato es un péptido que se degrada principalmente por la peptidasa y la droga se une a las proteínas plasmáticas solamente en un 46%, no se esperan casos de interacciones farmacológicas.

ENSAYOS CLINICOS

En un ensayo clínico multicéntrico no comparativo y a carátula abierta de Leuprolide Acetato 7,5 mg, se inscribieron 56 pacientes con adenocarcinoma prostática de nivel D2 sin tratamiento sistémico previo. Los objetivos eran determinar si una formulación de 7,5 mg de Leuprolide inyectada una vez cada 4 semanas reduciría y mantendría la testosterona sérica en un rango de castración (≤ 50 mg/dl) para evaluar la respuesta clínica objetiva y la seguridad de

la formulación. Durante las primeras 24 semanas, la testosterona sérica se midió cada semana, cada dos semanas o cada 4 semanas y se realizaron evaluaciones objetivas de la respuesta del tumor en las semanas 12 y 24. Una vez que el paciente terminó la etapa inicial de tratamiento de 24 semanas, el tratamiento continuó según la discreción del investigador. Los datos de esta etapa inicial se resumen en esta sección.

En la mayoría de los pacientes, la testosterona sérica aumentó en un 50% o más por encima de la línea basal durante la primera semana de tratamiento. La testosterona sérica se suprimió hasta alcanzar niveles de castración dentro de los 30 días de la inyección inicial en 94% (51/54) de los pacientes para los cuales se alcanzó la supresión de la testosterona (2 pacientes se retiraron antes del inicio de la supresión) y dentro de los 66 días en todos los 54 pacientes. La testosterona sérica promedio se suprimió a un nivel de castración hacia la tercera semana. El intervalo de dosis promedio entre inyecciones fue de 28 días. Se observó un escape de la supresión en la semana 18 y se lo relacionó con un retraso substancial en la dosificación. En este paciente, la testosterona sérica regresó al nivel de castración en la medición siguiente mensual. La testosterona sérica estuvo situada por un mínimo rango por encima de los niveles de castración en una sola ocasión para otros 4 pacientes. No se atribuyó importancia clínica a estos aumentos en la testosterona.

Los criterios de valoración de eficacia secundaria que se evaluaron incluyeron la respuesta objetiva al tumor, la cual se evaluó por medio de evaluaciones clínicas de carga tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, estable objetivamente y progresión), como así también cambios en el estado local de la enfermedad, evaluados por examen rectal digital, y cambios en la fosfatasa ácida prostática. Estas evaluaciones se realizaron en las semanas 12 y 24. El análisis de respuesta objetiva del tumor mostró una respuesta de "no progresión" (o sea, respuesta completa o parcial o enfermedad estable) en 77% (40/52) de los pacientes en la semana 12 y en un 84% (42/50) de los pacientes en la semana 24. La fosfatasa ácida prostática se normalizó o disminuyó hacia la semana 12 y/o 24 en la mayoría de los pacientes con aumento de la línea basal de la fosfatasa ácida prostática.

Se recomienda el monitoreo periódico de los niveles séricos de testosterona y de PSA, especialmente si no se ha conseguido la respuesta clínica o bioquímica pronosticada. Debe destacarse que los resultados obtenidos en las determinaciones del nivel de testosterona dependen de la metodología utilizada.

Se aconseja tener conciencia del tipo y la precisión de la metodología de ensayo utilizada a fin de tomar las decisiones clínicas y terapéuticas apropiadas.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Leprid® DEBE ADMINISTRARSE BAJO LA ESTRICTA SUPERVISION DE LOS MEDICOS

La dosis recomendada de Leprid® es de 7,5 mg, incorporada en una formulación. Las microesferas liofilizadas deben reconstituirse y administrarse mensualmente en una inyección intramuscular única, siguiendo las siguientes instrucciones:

1. Agitar bien para dispersar totalmente las partículas hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión ofrecerá un aspecto lechoso.
2. Vaciar todo el contenido del frasco-ampolla a la jeringa e inyectar en el momento de la reconstitución.
3. Debido a que el producto no contiene conservantes, deberá descartarse la suspensión si no se usa de inmediato.

Como con otras drogas administradas por inyección, deberá cambiarse el sitio de aplicación periódicamente.

CONTRAINDICACIONES

1- Hipersensibilidad a la GnRH, los análogos agonistas de GnRH o cualquiera de los excipientes. Dentro de la literatura médica se han informado reacciones anafilácticas a los GnRH sintéticos o los análogos antagonistas de GnRH.

2- Todas las formaciones de Leuprolide Acetato 7,5 mg están contraindicadas en mujeres embarazadas o que pueden quedar embarazadas mientras reciben la droga. El Leuprolide Acetato 7,5 mg puede provocar daños al feto al administrarse en una mujer embarazada. Después de la administración de Leuprolide Acetato 7,5 mg a lo largo de la gestación se observaron anomalías fetales graves en conejos pero no en ratas. Hubo un incremento de la mortalidad fetal y disminución de los pesos fetales en ratas y conejos. Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencias lógicas de las alteraciones en los niveles hormonales provocados por esta droga. Por lo tanto, existe la posibilidad de aborto espontáneo si se administra la droga durante el embarazo.

Si se administra esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe cualquier formulación de Leuprolide Acetato 7,5 mg, se le debe informar a la paciente del peligro potencial para el feto.

ADVERTENCIAS

Como ocurre con otros agonistas de la LH-RH, inicialmente, Leuprolide Acetato 7,5 mg aumenta los niveles séricos de la testosterona aproximadamente en un 50% por encima de la línea basal durante la primera semana de tratamiento. Se podría observar exacerbación temporal de los síntomas o signos y síntomas adicionales de cáncer de próstata, lo que podría desarrollarse durante las primeras semanas del tratamiento con Leuprolide Acetato 7,5 mg. Un número pequeño de pacientes puede experimentar un aumento temporario de dolor óseo que se puede controlar de acuerdo a los síntomas. Como ocurre con otros agonistas de la LH-RH se han observado casos aislados de obstrucción de la uretra y comprensión de la médula espinal, los cuales pueden conducir a una parálisis con o sin complicaciones fatales.

En pacientes en riesgo, el médico puede optar por iniciar el tratamiento con inyecciones diarias de Leuprolide Acetato durante las primeras dos semanas para facilitar la suspensión del tratamiento. En caso de observarse comprensión de la médula espinal o disfunción renal, deberá comenzarse un tratamiento estándar para estas complicaciones.

PRECAUCIONES

Información para pacientes: Con el producto se incluye un folleto con información para los pacientes.

Información general: Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción de las vías urinarias deberán ser controlados con detenimiento durante las primeras semanas de tratamiento.

Pruebas de laboratorio: La respuesta al Leuprolide Acetato 7,5 mg deberá controlarse

mediante la medición periódica de los niveles séricos de testosterona, así como también el antígeno prostático-específico. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de las líneas basales durante la primera semana, reduciéndose luego hasta alcanzar dichos niveles o situarse por debajo de los mismos hacia el final de la segunda semana. Se alcanzaron niveles de castración dentro de las dos a cuatro semanas y, una vez obtenidos, se mantuvieron por la duración del tratamiento en todos los 54 pacientes. Los aumentos mínimos y temporarios por encima del nivel de castración se observaron en ocho pacientes.

Interacciones farmacológicas: La administración de Leuprolide Acetato 7,5 mg en dosis terapéuticas da por resultado la supresión del sistema pituitario-gonadal. Generalmente, la función normal se restaura dentro de los tres meses después de la discontinuación del tratamiento. Debido a la supresión del sistema pituitario-gonadal por medio de Leuprolide Acetato 7,5 mg, los tests de diagnóstico de las funciones pituitaria-gonadotrópicas y gonadales realizados durante el tratamiento y por hasta tres meses después de la discontinuación de Leuprolide Acetato 7,5 mg pueden verse afectados.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad: Durante dos años se realizaron estudios de carcinogénesis en ratas y ratones. En las ratas se observó un aumento relacionado con la dosis de hiperplasia hipofisaria benigna y adenomas hipofisarios benignos luego de 24 meses de administración subcutánea de la droga a altas dosis diarias (0.6 a 4 mg/kg).

Se observó un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis, de adenomas insulares pancreáticos en hembras y de adenomas de células intersticiales testiculares en machos (incidencia mayor en el grupo de menor dosis). En los ratones no se observaron tumores inducidos por Leuprolide Acetato o anomalías hipofisarias a una dosis de hasta 60 mg/kg durante 2 años. Se ha tratado a pacientes con Leuprolide Acetato durante un máximo de 3 años con dosis de hasta 10 mg/día y por 2 años con dosis de hasta 20 mg/día sin anomalías hipofisarias detectables. Se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad con Leuprolide Acetato usando sistemas bacterianos y mamíferos. Estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico.

Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (= 18 años) con Leuprolide Acetato y análogos similares han demostrado una completa reversibilidad de la fertilidad cuando se interrumpió el fármaco después de una administración continua por períodos de hasta 24 semanas.

Embarazo Categoría X: (Ver CONTRAINDICACIONES)

Uso Pediátrico: Vea la etiqueta del producto Leprid® 7,5 (Leuprolide Acetato 7,5 mg) para la seguridad y efectividad de la formulación mensual en niños con pubertad central precoz.

Uso Geriátrico: En los ensayos clínicos para Leuprolide Acetato 7,5 mg, la mayoría de los sujetos (68%) bajo estudio tenían al menos 65 años. Por lo tanto, la etiqueta refleja la farmacocinética, eficacia y seguridad del Leuprolide Acetato 7,5 mg en esta población.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos Clínicos: En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de la línea basal durante la primera semana de tratamiento, para luego volver al mismo o descendieron hacia el final de la segunda semana de tratamiento.

Las potenciales exacerbaciones de signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento de los pacientes con metástasis vertebral y/u obstrucción urinaria o hematuria, los cuales, si se agravan, pueden desencadenarse en problemas neurológicos tales como debilidad pasajera y/o parestesia de los miembros inferiores o desmejora de los síntomas urinarios.

En un ensayo clínico de Leuprolide Acetato 7,5 mg, se informaron las siguientes reacciones adversas en 5% o más de los pacientes durante el tratamiento inicial de 24 semanas, sin importar la causalidad.

Leuprolide Acetato 7,5 mg (N = 56)

Cuerpo en su totalidad	N	(%)
Dolor en general	1	23.2
Infección	3	5.4
Sistema cardiovascular	N	(%)
Sudoración	32	57.1
Sistema digestivo	N	(%)
Trastornos GI	8	14.3
Trastornos metabólico y nutricional	N	(%)
Edema	8	14.3
Sistema nervioso	N	(%)
Disminución de la libido	3	5.4
Sistema respiratorio	N	(%)
Trastorno de la respiración	6	10.7
Sistema urogenital	N	(%)
Trastorno urinario	7	12.5
Impotencia	3	5.4
Atrofia testicular	3	5.4

En este mismo estudio, se informaron las siguientes reacciones adversas en menos del 5% de los pacientes que recibieron Leuprolide Acetato 7,5 mg.

El cuerpo en su totalidad: astenia, celulitis, fiebre, dolor de cabeza, neoplasma, reacciones en el sitio de la inyección.

Sistema cardiovascular: angina, disfunción cardíaca congestiva.

Sistema digestivo: anorexia, disfagia, eructos, úlcera péptica.

Sistema hemático y linfático: equimosis.

Sistema musculoesquelético: mialgia.

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

Sistema respiratorio: enfisema, hemoptisis, edema pulmonar, aumento de esputo.

Piel y apéndices: trastornos de cabello, reacciones dérmicas.

Sistema urogenital: balanitis, aumento de pecho, infección del tracto urinario.

Laboratorio: Se observaron anomalías de ciertos parámetros, pero su relación con el tratamiento es difícil de evaluar en esta población. Los siguientes eventos adversos se registraron en ³ 5% de los pacientes en la visita final: reducción de la albúmina, reducción de la hemoglobina/hematocrito, reducción o aumento de la fosfatasa ácida prostática, reducción o aumento de la densidad urinaria, hiperglucemia, hiperuricemia, aumento del BUN, aumento de la creatinina, aumento de enzimas hepáticas (AST, LDH), aumento de fosfatemia, aumento del colesterol total, aumento del recuento de plaquetas, leucopenia.

Postmarketing: Durante la vigilancia luego de la etapa de comercialización, que incluye otras formas de dosificación y otras poblaciones de pacientes, se informaron los siguientes efectos adversos:

Síntomas consistentes con un proceso anafilactoide o asmático se informaron muy de vez en cuando. También se informaron rash, urticaria y reacciones de fotosensibilidad.

En el lugar de la inyección se informaron reacciones localizadas que incluyeron induración y absceso.

Los síntomas consistentes con fibromialgia (ej: dolor de articulaciones y muscular, dolor de cabeza, trastornos del sueño, malestar gastrointestinal y falta de aire) se informaron individual y colectivamente.

Sistema cardiovascular: hipotensión, embolismo pulmonar.

Sistema hemático y linfático: disminución de glóbulos blancos.

Sistema nervioso central/periférico: neuropatía periférica, fractura espinal/ parálisis.

Sistema musculoesquelético: síntomas parecidos al tenosinovitis.

Sistema urogenital: dolor de próstata.

Cambios en la densidad ósea: Se informaron casos de disminución de la densidad ósea en la literatura médica en hombres que han tenido orquiectomía o que han recibido un análogo agonista de LH-RH. En un ensayo clínico, 25 hombres con cáncer de próstata, 12 de los cuales habían recibido tratamiento previamente con Leuprolide Acetato por al menos 6 meses, fueron sometidos a estudios de densidad ósea como resultado del dolor que experimentaron. El grupo tratado con Leuprolide tuvo puntajes menores de densidad ósea que el grupo control que no estaba bajo tratamiento. Se puede anticipar que la densidad ósea puede verse afectada luego de períodos prolongados de castración médica en los hombres.

SOBREDOSIS

La administración de dosis subcutáneas diarias de Leuprolide Acetato de hasta 20 mg/día en pacientes con cáncer de próstata en estudios clínicos por hasta dos años, no causó efectos adversos diferentes a aquellos observados con la dosis de 1 mg/día.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ:

(011) 4962-6666 / 2247.

HOSPITAL A. POSADAS:

(011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACION

A temperatura no mayor de 25°C, en lugar fresco.

Proteger de la luz.

PRESENTACION

Leprid® 7,5: En envases conteniendo 1 frasco-ampolla inyectable liofilizado, 1 ampolla de solvente diluyente, 1 jeringa descartable de 2,5 ml y 2 agujas descartables 21G x 1^o

“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomienda a otras personas”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de última revisión: 12/2008.



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 53.948.

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**
General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

120690-00