



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas.
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 10749

BUENOS AIRES, 10 DIC. 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018037-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LUPRON DEPOT 22,5 mg / ACETATO DE LEUPROLIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ACETATO DE LEUPROLIDA 22,5 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.507.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 133 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

LV



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº - **10749**

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 109 a 132, desglosando de fojas 109 a 116, para la Especialidad Medicinal denominada LUPRON DEPOT 22,5 mg / ACETATO DE LEUPROLIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ACETATO DE LEUPROLIDA 22,5 mg, propiedad de la firma ABBVIE S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.507 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-018037-14-1

DISPOSICIÓN Nº - **10749**

mb

DR. LEONARDO VERNA
ADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N. 1368/2015
A.N.M.A.T.



10749

droga madre. Una semana después de la dosis las concentraciones plasmáticas medias de M-I fueron aproximadamente el 20% de las concentraciones medias de Leuprolida.

Excreción: Luego de la administración de Acetato de Leuprolida suspensión Depot 3.75 a 3 pacientes fue recuperada menos del 5% de la dosis como droga madre y metabolito M-I durante 27 días.

Poblaciones Especiales: No se ha determinado la farmacocinética de la droga en pacientes con disminución de la función renal y hepática.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

General: Lupron Depot deberá ser administrado bajo supervisión médica. Como otras drogas administradas por inyección los sitios de la misma deben variarse periódicamente. Una vez reconstituida, la suspensión debe descartarse si no se emplea inmediatamente.

Guía de administración: Reconstituir las microesferas inmediatamente antes de la administración y administrar como una única inyección intramuscular cada tres meses. Debido a las diferentes características de liberación, no se debe administrar una fracción de la formulación Lupron Depot 22,5 mg -3 meses- pues no es equivalente a la misma dosis de la formulación mensual.

Instrucciones de Administración: Las microesferas liofilizadas deben ser reconstituidas y administradas cada 3 meses como una única inyección intramuscular de acuerdo con las siguientes instrucciones.

1. Empleando una jeringa con aguja calibre 22, extraer 1,5 ml de la ampolla de diluyente e inyectarlo al frasco-ampolla (se proporciona más diluyente del necesario debiendo descartarse cualquier sobrante).
2. Agitar bien para dispersar totalmente las partículas hasta obtener una suspensión homogénea. La suspensión ofrecerá un aspecto lechoso.
3. Vaciar todo el contenido del frasco-ampolla a la jeringa e inyectar en el momento de la reconstitución. A pesar de que la solución ha demostrado ser estable durante 24 horas después de su reconstitución, se deberá desechar la suspensión no empleada inmediatamente, debido a que el producto no contiene conservadores.

CONTRAINDICACIONES

Lupron Depot está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al Acetato de Leuprolida, a nonapéptidos similares o a cualquiera de sus excipientes. Se han informado casos aislados de anafilaxia con la formulación mensual. El Acetato de Leuprolida no deberá ser administrado a pacientes con sangrado vaginal anormal no diagnosticado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Durante la etapa inicial del tratamiento, las gonadotropinas y esteroides sexuales se elevan por encima del nivel basal debido al efecto estimulante natural del medicamento. Por lo tanto, es posible que se observe un aumento de los signos y síntomas clínicos (véase Farmacología Clínica). Durante las primeras semanas de tratamiento, los signos y síntomas preexistentes pueden empeorar. La exacerbación de los síntomas puede derivar en parálisis con o sin complicaciones mortales.

Densidad mineral ósea: Pueden producirse cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipostrogénico en las mujeres y en el tratamiento prolongado para el cáncer de próstata en los hombres. No se dispone de datos respecto de la reversibilidad después del retiro del acetato de Leuprolida en hombres.

Convulsiones: Se han observado convulsiones en informes posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Acetato de Leuprorelina. Estos incluyeron pacientes mujeres y niños, pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores y pacientes tratados con medicaciones concomitantes que han sido asociadas con convulsiones tales como el Bupropión e ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes sin las condiciones arriba mencionadas.

Cáncer de próstata: Durante las primeras semanas de tratamiento, el Acetato de Leuprolida, como otros agonistas LHRH, aumenta los niveles séricos de la testosterona aproximadamente un 50% por encima del valor basal. Durante las primeras semanas de tratamiento con Acetato de Leuprolida puede desarrollarse, ocasionalmente, empeoramiento transitorio de los síntomas o la aparición de signos y síntomas adicionales de cáncer de próstata. Un reducido número de pacientes puede presentar un aumento temporario del dolor óseo, el que puede ser tratado sintomáticamente. Como con otros agonistas LHRH, se observaron casos aislados de obstrucción ureteral y compresión de la médula ósea, lo que puede contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales. En pacientes de riesgo, se podrá considerar iniciar la terapéutica con inyecciones diarias de Acetato de Leuprolida durante las primeras dos semanas para facilitar la suspensión del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción de las vías urinarias deberán ser estrechamente controlados durante las primeras semanas de tratamiento.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica

AbbVie S.A.
Ing. Butty 240 - Piso 13
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB - Argentina

10749



10749

vamiento del cáncer de próstata.

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de peso, pérdida de peso

Trastornos psiquiátricos: pérdida o disminución de la libido, aumento de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, debilidad muscular.

Trastornos vasculares: vasodilatación, sofocos, hipotensión, hipotensión ortostática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: sequedad de la piel, hiperhidrosis, erupción cutánea, urticaria, crecimiento anormal del vello, trastorno capilar, sudores nocturnos, hipotricosis, trastorno de la pigmentación, sudor frío, hirsutismo.

Trastornos del aparato reproductor y mamas: hiperestesia mamaria, disfunción eréctil, dolor testicular, agrandamiento mamario, mastodinia, dolor prostático, inflamación del pene, trastorno del pene, atrofia testicular.

Trastornos generales y en el sitio de la administración: sequedad de las mucosas

Estudios complementarios: aumento de PSA, disminución de la densidad ósea

Exposición prolongada (6 a 12 meses): diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, aumento del colesterol total, aumento de LDL, aumento de triglicéridos, osteoporosis.

Experiencia clínica y post-comercialización: La siguiente sección presenta los eventos adversos observados en estudios clínicos o en la experiencia post-comercialización. **Cáncer de próstata:** En la mayoría de los pacientes los niveles de testosterona aumentaron por encima del valor basal durante la primera semana, disminuyendo posteriormente al límite normal o por debajo de éste al finalizar la segunda semana del tratamiento. La exacerbación potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento puede ser un factor preocupante en pacientes con metástasis vertebrales y/u obstrucción urinaria o hematuria, que de agravarse, podrían desencadenar problemas neurológicos tales como debilidad temporaria y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (véase Advertencias y Precauciones). La Tabla 1 presenta todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) y las frecuencias [muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) desconocido (no se ha podido estimar la frecuencia con los datos disponibles)] de los estudios clínicos en cáncer de próstata y de la experiencia post-comercialización. Un espacio en blanco indica que no se observó la RAM en esa categoría en particular.

Tabla 1: Cáncer de Próstata

Clase de sistema orgánico	Término preferido	22,5 mg (M91-583, M91-553, n = 94)	Post Comercialización
		Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección		Desconocido
	Rinitis	Común	
	Infección urinaria		Desconocido
	Faringitis	Común	Desconocido
	Neumonía	Común	Desconocido
Tumores benignos, malignos y no especificados (incl. quistes y pólipos)	Cáncer de piel		Desconocido
Trastornos del sistema hemolinfático	Leucopenia	Común	
	Anemia	Común	Desconocido
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica		Desconocido
Trastornos endócrinos	Bocio		Desconocido
	Apoplejía hipofisaria		Desconocido
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	Común	
	Diabetes mellitus		Desconocido
	Aumento del apetito	Común	Desconocido
	Hiper glucemia	Común	
	Hipoglucemia		Desconocido
	Deshidratación	Común	Desconocido
	Hiperlipidemia	Común	Desconocido
	Hipercolesterolemia	Común	
	Hiperfosfatemia		Desconocido
	Hipoproteinemia		Desconocido
Trastornos psiquiátricos	Distimias		Desconocido
	Nerviosismo	Común	Desconocido
	Disminución de la libido	Común	
	Aumento de la libido		Desconocido
	Pérdida de la libido		
	Insomnio	Común	Desconocido

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica

AbbVie S.A.
Ing. Butty 240 - Piso 13
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB - Argentina

MCA

10749



Clase de sistema orgánico	Término preferido	22,5 mg (M91-583, M91-653, n = 94)	Post Comercialización
		Frecuencia	Frecuencia
	Trastornos del sueño		Desconocido
	Depresión	Común	Desconocido
	Ansiedad	Común	Desconocido
	Delirio	Común	Desconocido
	Ideas suicidas		Desconocido
	Intento de suicidio		Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Común	Desconocido
	Cefalea	Común	Desconocido
	Parestesia	Común	Desconocido
	Letargo		Desconocido
	Somnolencia	Común	
	Trastornos de la memoria		Desconocido
	Disgeusia		Desconocido
	Hipoestesia	Común	Desconocido
	Síncope		Desconocido
	Migraña	Común	
	Hipertonía	Común	
	Ataxia	Común	
	Hipoquinesia	Común	
	Neuropatía periférica		Desconocido
	Accidente cerebrovascular		Desconocido
	Pérdida del conocimiento		Desconocido
	Ataque isquémico transitorio		Desconocido
	Parálisis		Desconocido
Neuromiopatía		Desconocido	
Convulsiones		Desconocido	
Trastornos oculares	Visión borrosa		Desconocido
	Trastornos oculares		Desconocido
	Deterioro visual	Común	Desconocido
	Ambliopía	Común	Desconocido
	Xeroftalmia	Común	Desconocido
Trastornos del oído y laberinto	Vértigo	Común	
	Tinnitus	Común	Desconocido
	Trastornos auditivos		Desconocido
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva		Desconocido
	Arritmia	Común	Desconocido
	Infarto de miocardio		Desconocido
	Angina de pecho		Desconocido
	Taquicardia		Desconocido
	Insuficiencia cardíaca	Común	
Bradicardia	Común	Desconocido	
Trastornos vasculares	Vasodilatación	Muy común	
	Angiopatía		
	Linfedema	Común	Desconocido
	Hipertensión	Común	Desconocido
	Fiebitis		Desconocido
	Trombosis		Desconocido
	Hipotensión	Común	Desconocido
	Hipotensión ortostática	Común	
	Várices venosas	Común	Desconocido
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frote pleural		Desconocido
	Fibrosis pulmonar		Desconocido
	Epistaxis	Común	Desconocido
	Disnea	Común	Desconocido
	Hemoptisis		Desconocido
	Tos	Común	Desconocido

Marija

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica

AbbVie S.A.
Ing. Butty 240 - Piso 13
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB - Argentina

1001



10749

		22,5 mg (M91-583, M91-653, n = 94)	Post Comercialización
Clase de sistema orgánico	Término preferido	Frecuencia	Frecuencia
	Derrame pleural	Común	Desconocido
	Infiltración pulmonar		Desconocido
	Trastorno respiratorio		Desconocido
	Congestión sinusal		Desconocido
	Embolia pulmonar		Desconocido
	Enfermedad Pulmonar Intersticial		Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Común	Desconocido
	Náuseas	Común	Desconocido
	Vómitos	Común	Desconocido
	Náuseas y vómitos	Común	
	Hemorragia gastrointestinal		Desconocido
	Distensión abdominal	Común	Desconocido
	Diarrea	Común	Desconocido
	Disfagia		Desconocido
	Dispepsia	Común	
	Xerostomía	Común	Desconocido
	Dolor abdominal	Común	
	Úlcera duodenal	Común	Desconocido
	Trastorno anorectal	Común	
	Trastorno gastrointestinal		Desconocido
	Úlcera péptica		Desconocido
Pólipo rectal		Desconocido	
Trastornos hepato biliares	Función hepática anormal		Desconocido
	ictericia		Desconocido
	Daño hepático severo		Desconocido
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia		Desconocido
	Equimosis		Desconocido
	Erupción cutánea	Común	Desconocido
	Eritema maculopapular	Común	
	Sequedad de la piel	Común	Desconocido
	Reacción de fotosensibilidad		Desconocido
	Urticaria		Desconocido
	Hiperhidrosis	Común	
	Dermatitis		Desconocido
	Crecimiento anormal del vello		Desconocido
	Prurito	Común	Desconocido
	Decoloración de la piel	Común	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo	Común	
	Mialgia		Desconocido
	Tumefacción ósea		Desconocido
	Artropatía	Común	Desconocido
	Artralgia	Muy común	Desconocido
	Dorsalgia	Común	
	Artritis	Común	
	Debilidad muscular	Común	
	Fasciculación muscular	Común	
	Espondilitis anquilosante		Desconocido
Tenosinovitis		Desconocido	
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria		Desconocido
	Disuria	Común	
	Polaciuria	Común	Desconocido
	Urgencia miccional	Común	Desconocido
	Hematuria	Común	Desconocido
	Nicturia	Común	

Maria Alejandra Blanc

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica

10749

10749



		22,5 mg (M91-583, M91-653, n = 94)	Post Comercialización
Clase de sistema orgánico	Término preferido	Frecuencia	Frecuencia
	Retención urinaria	Común	
	Espasmo vesical		Desconocido
	Trastorno de las vías urinarias		Desconocido
	Obstrucción de las vías urinarias		Desconocido
Trastornos del aparato reproductor y mamas	Ginecomastia	Común	Desconocido
	Hiperestesia mamaria		Desconocido
	Disfunción eréctil	Común	
	Atrofia testicular	Muy común	Desconocido
	Dolor testicular		Desconocido
	Mastodinia	Común	Desconocido
	Dolor pélvico	Común	
	Trastorno testicular	Común	Desconocido
	Inflamación del pene		Desconocido
	Trastorno peniano	Común	Desconocido
	Dolor prostático		Desconocido
Trastornos generales y en el sitio de administración	Dolor	Muy común	Desconocido
	Dolor torácico	Común	
	Edema		Desconocido
	Edema periférico	Común	
	Astenia	Común	Desconocido
	Pirexia	Común	Desconocido
	Reacción en el sitio de la inyección	Común	Desconocido
	Inflamación en el sitio de la inyección		Desconocido
	Masa en el sitio de la inyección	Común	
	Dolor en el sitio de la inyección	Muy común	Desconocido
	Induración en el sitio de la inyección		Desconocido
	Absceso estéril en el sitio de la inyección		Desconocido
	Hematoma en el sitio de la inyección		Desconocido
	Escalofríos	Común	Desconocido
	Nódulos		Desconocido
	Sed	Común	Desconocido
	Hipotermia	Común	
	Inflamación		Desconocido
	Fibrosis pélvica		Desconocido
	Estudios complementarios	Elevación de la urea en sangre	
Elevación de uricemia			Desconocido
Elevación de creatinemia			Desconocido
Elevación de calcemia			Desconocido
Elevación de alanina aminotransferasa/ALT		Común	
Electrocardiograma anormal			Desconocido
Signos ECG de isquemia miocárdica			Desconocido
Pruebas de la función hepática anormal		Común	Desconocido
Disminución de plaquetas		Común	Desconocido
Disminución de potasemia		Común	Desconocido
Elevación del recuento de leucocitos		Común	Desconocido
Disminución del recuento de leucocitos			Desconocido
Disminución de tromboplastina en sangre		Común	
Tiempo de protrombina prolongado			Desconocido
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado			Desconocido
Elevación de transaminasas			Desconocido
Soplo cardíaco			Desconocido
Elevación de lipoproteínas de baja densidad		Desconocido	

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbvie S.A.

Abbvie S.A.
Ing. Butty 240 - Piso 13
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB - Argentina

10749



10749

		22,5 mg (M91-583, M91-653, n = 94)	Post Comercialización
Clase de sistema orgánico	Término preferido	Frecuencia	Frecuencia
	Elevación de trigliceridemia		Desconocido
	Elevación de bilirrubinemia		Desconocido
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos	Fractura de columna		Desconocido

SOBREDOSIS

No hay ninguna experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de Acetato de Leuprolida Suspensión Depot. En estudios en animales, dosis aproximadamente 133 veces la dosis recomendada en seres humanos produjo disnea, disminución de la actividad e irritación local en el sitio de la inyección. En casos de sobredosis, se recomienda estrecho monitoreo de los pacientes y tratamiento sintomático y de apoyo.

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital General de Agudos Dr. J. Fernández (011) 4801-5555 / 4801-7767
- Hospital de Pediatría Pedro Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115
- Hospital de Clínicas José de San Martín (011) 4961-5452/6001/6004/6034/6046.

PRESENTACION

Lupron Depot 22,5 mg se presenta en estuches conteniendo un frasco-ampolla de microesferas liofilizadas estériles de Acetato de Leuprolida incorporado en un copolímero biodegradable de los ácidos láctico y glicólico, con su correspondiente diluyente, una jeringa descartable con 2 agujas calibre 22G y una toallita embebida en alcohol. Al mezclarse con 1,5 ml de diluyente, Lupron Depot se administra como una única inyección cada tres meses.

CONSERVACION

El frasco-ampolla de Lupron Depot y la ampolla del diluyente pueden conservarse a temperatura ambiente, por debajo de 25°C. Proteger de la luz. No es necesario refrigerar. No congelar.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38.507.

Elaborado por Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Osaka, Japón - Importado y distribuido por Abbvie S.A. - Ing. Butty 240 -Piso 13- (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Directora Técnica: María Alejandra Blanc - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Noviembre 2014

Aprobado por Disposición ANMAT N°.....

CCDS03671114

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbvie S.A.

Abbvie S.A.
Ing. Butty 240 -Piso 13
Ciudad Autónoma de Bs. As. - C1001AFB - Argentina

302