



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2465**

BUENOS AIRES, 24 ABR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001454-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg - 22,5 mg - 45 mg, aprobada por Certificado Nº 50.679.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **2465**

Que a fojas 247 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg - 22,5 mg - 45 mg, aprobada por Certificado Nº 50.679 y Disposición Nº 0981/03, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 184 a 237, para los prospectos y de fojas 148 a 183, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0981/03 los prospectos autorizados por las fojas 184 a 201 y la información para el paciente autorizada por las fojas 148 a 159, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **2465**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.679 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001454-14-5

DISPOSICIÓN N° **2465**

js

W. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **2465**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 50.679 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA,
Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO,
ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg - 22,5 mg - 45 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0981/03.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-015295-02-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición Nº 3743/11.-	Prospectos de fs. 184 a 237, corresponde desglosar de fs. 184 a 201. Información para el paciente de fs. 148 a 183, corresponde desglosar de fs. 148 a 159.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.679 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...24 ABR 2014...del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001454-14-5

DISPOSICIÓN Nº

2465

Js

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2465



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ELIGARD® 7,5 mg
ELIGARD® 22,5 mg
ELIGARD® 45 mg
ACETATO DE LEUPROLIDE

Inyectable liofilizado

Industria Norteamericana
archivada

Venta bajo receta

Lea todo este prospecto minuciosamente antes de comenzar a usar este medicamento

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento fue recetado para usted. No se lo pase a otras personas. Puede hacerles daño, aunque sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si cualquiera de los efectos adversos empeora o si observa un efecto adverso no incluido en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

1. Qué es ELIGARD y para qué se utiliza
2. Antes de utilizar ELIGARD
3. Cómo usar ELIGARD
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar ELIGARD
6. Información adicional

1. QUÉ ES ELIGARD Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo de ELIGARD pertenece al grupo de las denominadas hormonas liberadoras de gonadotropina. Estos medicamentos se utilizan para reducir la producción de ciertas hormonas sexuales (testosterona).

ELIGARD se usa para tratar el **cáncer de próstata avanzado** dependiente de hormonas en adultos hombres.

2. ANTES DE UTILIZAR ELIGARD

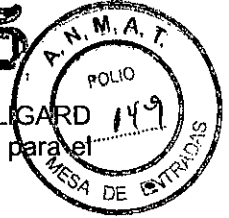
No use ELIGARD

- Si es **mujer o niño/a**.
- Si es **hipersensible (alérgico)** al principio activo acetato de leuprolide, productos con una actividad comparable a la de la hormona gonadotropina que se produce naturalmente o a cualquiera de los otros componentes de ELIGARD.
- Después de la **extirpación quirúrgica de los testículos**, ya que, en ese caso, ELIGARD no conduce a una mayor reducción de los niveles séricos de testosterona.
- Como único tratamiento si sufre de síntomas relacionados con presión en la

MONTE VERDE S.A.
María Nith de Barros
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



médula espinal o un tumor en la columna vertebral. En este caso, ELIGARD solo puede utilizarse en combinación con otros productos medicinales para el cáncer de próstata.

Tenga especial cuidado con ELIGARD

- Si tiene **dificultad al orinar**. Debería hacerse monitorizar cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento.
- Si se desarrolla **presión en la médula espinal o tiene dificultades al orinar**. En relación con otros medicamentos que poseen un mecanismo de acción similar al de ELIGARD, se ha reportado que casos severos de efectos de la presión sobre la médula espinal y el estrechamiento de los tubos que se encuentran entre los riñones y la vejiga urinaria pueden contribuir a síntomas como la parálisis. Si surgen estas complicaciones, debería iniciarse la terapia estándar.
- Si repentinamente experimenta dolor de cabeza, vómitos, perturbación del estado mental y, a veces, colapso cardíaco dentro de las dos semanas de tratamiento con ELIGARD, entonces avise al médico o al personal médico. Estos son casos raros denominados apoplejía hipofisaria, que se reportó CON OTROS MEDICAMENTOS que poseen un mecanismo similar al de ELIGARD.
- Si padece **diabetes mellitus** (niveles elevados de azúcar en sangre). Debería hacerse controlar regularmente durante el tratamiento.
- El tratamiento con ELIGARD puede incrementar el riesgo de fracturas por osteoporosis (reducción de la densidad ósea).
- Ha habido informes de depresión en pacientes a quienes se administró Eligard. Si está recibiendo Eligard y se siente deprimido, informe a su médico.
- Ha habido reportes de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con productos similares a Eligard; se desconoce si estos eventos están relacionados con estos productos. Si está recibiendo Eligard y desarrolla signos o síntomas cardiovasculares, informe a su médico.

Complicaciones al inicio del tratamiento

Durante la primera semana de tratamiento, por lo general, se produce un breve incremento de la hormona sexual masculina en la sangre. Esto puede conducir a un **empeoramiento temporario** de los síntomas relacionados con la enfermedad y también a la manifestación de nuevos síntomas que no fueron experimentados hasta este momento. En especial, dolor en los huesos, alteraciones urinarias, presión en la médula espinal o presencia de sangre en la orina. Estos síntomas suelen resolverse al continuar el tratamiento. Si los síntomas no desaparecen, debería contactar a su médico.

Si ELIGARD no ayuda

Un porcentaje de los pacientes presentará tumores, que no son sensibles a la disminución de los niveles de testosterona sérica. Hable con su médico si tiene la impresión de que el efecto de ELIGARD es demasiado débil.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si toma o ha estado tomando otros medicamentos, incluso productos de venta libre o sin indicación médica.

Embarazo y lactancia

ELIGARD no es para mujeres.

MONTE VERDE S.A.
María Elvira de Barros
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



Capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Fatiga, mareos y trastornos visuales son posibles efectos adversos del tratamiento con ELIGARD o podrían ser una consecuencia de la enfermedad. Si sufre de estos efectos adversos, tenga cuidado al conducir o utilizar maquinaria.

3. CÓMO USAR ELIGARD

ELIGARD debe usarse siempre según las instrucciones del médico.

Dosis ELIGARD 7.5 mg

Salvo instrucciones en contrario de su médico, ELIGARD 7.5 mg debe administrarse **una vez al mes.**

La suspensión inyectada forma un depósito de sustancia activa del cual el acetato de leuprolide se libera en forma continua durante un mes.

ELIGARD 22.5 mg

Salvo instrucciones en contrario de su médico, ELIGARD 22.5 mg debe administrarse **una vez cada tres meses.**

La suspensión inyectada forma un depósito de sustancia activa del cual el acetato de leuprolide se libera en forma continua durante tres meses.

ELIGARD 45 mg

Salvo instrucciones en contrario de su médico, ELIGARD 45 mg debe administrarse **una vez cada seis meses.**

La suspensión inyectada forma un depósito de sustancia activa del cual el acetato de leuprolide se libera en forma continua durante seis meses.

MONTE VERDE S.A.
María Esth. de Paríñas
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2

2465



Pruebas adicionales

Su médico debe controlar la respuesta a la terapia con ELIGARD verificando los valores clínicos específicos y determinando los valores sanguíneos del denominado antígeno específico prostático (PSA, Prostate-Specific Antigen).

Método de administración (ver sección 6 "Información adicional")

Normalmente, ELIGARD debe ser administrado por **su médico o una enfermera**, quienes deben ocuparse también de la preparación de la suspensión lista para usar (de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la sección 6 "Información adicional", que se encuentra al final de este prospecto). En caso de tener que preparar la suspensión, consulte a su médico para que le brinde instrucciones detalladas del procedimiento.

Una vez preparado, ELIGARD se administra como inyección subcutánea (inyección en el tejido por debajo de la piel). Debe evitarse estrictamente la inyección intraarterial (en una arteria) o intravenosa (en una vena). Al igual que con otras sustancias activas que se inyectan subcutáneamente, el lugar de aplicación debe variarse en forma periódica.

Si recibe más ELIGARD de lo que debería

Como, por lo general, la inyección es administrada por su médico o personal capacitado en forma adecuada, no se espera que se produzcan sobredosis.

No obstante, si se administra una cantidad mayor que la prevista, su médico lo monitorizará de manera específica y le indicará un tratamiento adicional según sea necesario.

Si se olvida de administrar ELIGARD

Hable con su médico si cree que se olvidó de aplicarse la dosis semestral de ELIGARD.

Efectos producidos cuando se detiene el tratamiento con ELIGARD

Por regla general, la terapia del cáncer de próstata con ELIGARD requiere un tratamiento a largo plazo. Por consiguiente, la terapia no debe concluirse aunque mejoren los síntomas o desaparezcan por completo.

Si el tratamiento con ELIGARD se detiene prematuramente, puede producirse un deterioro de los síntomas relacionados con la enfermedad.

No debe suspender el tratamiento en forma prematura sin consultar antes al médico.

Si tiene cualquier otra pregunta acerca del uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, ELIGARD puede provocar efectos adversos, si bien no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos observados durante el tratamiento con ELIGARD se atribuyen, principalmente, al efecto específico de la sustancia activa acetato de leuprolide, esto

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Barrios
AHODRADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



es, el incremento y la disminución de ciertas hormonas. Los efectos adversos descritos con más frecuencia son los sofocos (en aproximadamente el 58 % de los pacientes), las náuseas, el malestar general y la fatiga así como irritaciones locales temporarias en el lugar de aplicación.

Efectos adversos al inicio del tratamiento

Durante las primeras semanas del tratamiento con ELIGARD, los síntomas específicos de la enfermedad pueden empeorar porque, en primera instancia, se produce generalmente un aumento de la hormona sexual masculina, la testosterona, en la sangre. Por consiguiente, su médico puede administrarle un antiandrógeno adecuado en la fase inicial del tratamiento para reducir los posibles efectos adversos (ver también la sección 2 "Antes de usar ELIGARD", "Complicaciones al inicio del tratamiento").

Efectos adversos locales

En general, los efectos adversos descritos luego de la inyección de ELIGARD son los que suelen asociarse con preparaciones similares administradas mediante inyección subcutánea (preparaciones que se inyectan en el tejido que está por debajo de la piel). Es muy frecuente que se produzca un ardor leve inmediatamente después de la inyección. También son muy frecuentes el escozor y el dolor después de las inyecciones, y los hematomas en el lugar de la inyección. Con frecuencia, se reportó enrojecimiento de la piel en el lugar de la inyección. El endurecimiento de los tejidos y las úlceras son poco frecuentes.

Estos efectos adversos locales después de la inyección subcutánea son leves y se describen como de corta duración. No se vuelven a producir entre las inyecciones individuales.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 persona cada 10):

- Sofocos.
- Sangrado espontáneo dentro de la piel o las membranas mucosas, enrojecimiento de la piel.
- Fatiga, efectos adversos relacionados con la inyección (ver también la sección "Efectos adversos locales", que se encuentra más arriba).

Efectos adversos frecuentes (afectan de 1 a 10 personas cada 100):

- Nasofaringitis (síntomas del resfrío común).
- Náuseas, malestar, diarrea.
- Prurito, sudor nocturno.
- Dolor en las articulaciones.
- Idas al baño irregulares (también a la noche), dificultar al comenzar a orinar, dolor al orinar, disminución del volumen urinario.
- Sensibilidad mamaria, hinchazón de las mamas, encogimiento de los testículos, dolor testicular, infertilidad.
- Escalofríos (episodios de temblor exagerado con fiebre alta), debilidad.
- Tiempo de sangrado prolongado, cambios en los valores sanguíneos.

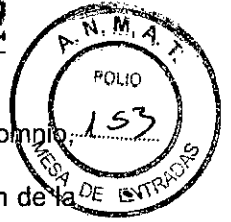
Efectos adversos poco frecuentes (afectan de 1 a 10 personas cada 1000):

- Infección de las vías urinarias, infección cutánea local.
- Empeoramiento de la diabetes mellitus.
- Sueños anormales, depresión, disminución de la libido.

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Barríos
APODEADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



- Mareos, dolor de cabeza, alteración en la sensibilidad de la piel, insomnio, alteración del gusto, alteración del olfato.
- Hipertensión (incremento de la presión sanguínea), hipotensión (reducción de la presión sanguínea).
- Falta de aire.
- Constipación, boca seca, dispepsia (alteración de la digestión, con síntomas de estómago lleno, dolor en el estómago, eructos, náuseas, vómitos, sensación de ardor en el estómago), vómitos.
- Debilidad, aumento de la sudoración.
- Dolor de espalda, calambres musculares.
- Hematuria (sangre en la orina).
- Espasmos de la vejiga, más idas al baño para orinar de lo habitual, incapacidad para orinar.
- Agrandamiento del tejido mamario en los hombres, impotencia.
- Letargo (somnia), dolor, fiebre.
- Aumento de peso.

Efectos adversos raros (afectan de 1 a 10 personas cada 10.000)

- Movimientos involuntarios anormales.
- Pérdida repentina del conocimiento, desmayo.
- Flatulencia, eructos.
- Pérdida del cabello, erupción cutánea (espinillas en la piel).
- Dolor de mamas.
- Úlceras en el lugar de la inyección.

Efectos adversos muy raros (afectan a menos de 1 persona cada 10.000):

- Necrosis en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos descritos en la literatura en relación con el tratamiento con leuprolide, la sustancia activa de ELIGARD, son edema (acumulación de líquido en los tejidos que se presenta como hinchazón de las manos y los pies), embolia pulmonar (que produce síntomas como respiración entrecortada, dificultad para respirar y dolor en el pecho), palpitaciones (conciencia de los latidos cardíacos propios), debilidad muscular, escalofríos, sarpullido, deterioro de la memoria y deterioro de la visión. Se puede esperar que aumenten los signos de disminución del tejido óseo (osteoporosis) luego del tratamiento prolongado con ELIGARD. Debido a la osteoporosis, aumenta el riesgo de fracturas.

Si cualquiera de los efectos adversos empeora o si observa un efecto adverso no incluido en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CÓMO CONSERVAR ELIGARD

Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.

No utilice este producto después de la fecha de vencimiento impresa en el envase.

Instrucciones de conservación

Conserve en la heladera (entre 2 °C y 8 °C).

Conserve el producto en el envase original para protegerlo de la humedad.

MONTE VERDE S.A.
María Elena de Bártres
ABUSAP
APROBADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



Una vez abierta la bandeja, el producto debe prepararse y utilizarse de inmediato.
Para un solo uso.

Instrucciones sobre el desecho de envases de ELIGARD vencidos o sin usar

Los medicamentos no deberían desecharse mediante aguas residuales o residuos domésticos. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar medicamentos que ya no se precisan. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene ELIGARD?

ELIGARD 7.5 mg

La sustancia activa es acetato de leuprolide.

Una jeringa prellenada (jeringa B) contiene 7.5 mg de acetato de leuprolide.

Los otros componentes son poli(DL-láctido-co-glicólido) (50:50) y N-metil-2-pirrolidona en la jeringa prellenada con solución para inyección (jeringa A)

ELIGARD 22.5 mg

La sustancia activa es acetato de leuprolide.

Una jeringa prellenada (jeringa B) contiene 22.5 mg de acetato de leuprolide.

Los otros componentes son poli(DL-láctido-co-glicólido) (75:25) y N-metil-2-pirrolidona en la jeringa prellenada con solución para inyección (jeringa A).

ELIGARD 45 mg

La sustancia activa es acetato de leuprolide.

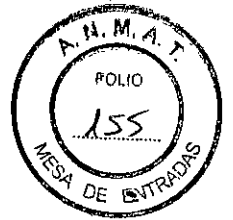
Una jeringa prellenada (jeringa B) contiene 45 mg de acetato de leuprolide.

Los otros componentes son poli(DL-láctido-co-glicólido) (85:15) y N-metil-2-pirrolidona en la jeringa prellenada con solución para inyección (jeringa A).

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Bártres
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



Aspecto de ELIGARD y contenido del envase

ELIGARD 7.5 mg

ELIGARD es un polvo y un solvente para suspensión inyectable.

ELIGARD 7.5 mg está disponible en el siguiente envase:

- Un envase con dos bandejas termoformadas en un estuche de cartón. Una bandeja contiene la jeringa prellenada A, un vástago del émbolo largo para la jeringa B y una bolsa con material desecante. La otra bandeja contiene la jeringa prellenada B, una aguja estéril calibre 20 y una bolsa con material desecante.

ELIGARD 22.5 mg

ELIGARD es un polvo y un solvente para suspensión inyectable.

ELIGARD 22.5 mg está disponible en el siguiente envase:

- Un envase con dos bandejas termoformadas en un estuche de cartón. Una bandeja contiene la jeringa prellenada A, un vástago del émbolo largo para la jeringa B y una bolsa con material desecante. La otra bandeja contiene la jeringa prellenada B, una aguja estéril calibre 20 y una bolsa con material desecante.

ELIGARD 45 mg ELIGARD es un polvo y un solvente para suspensión inyectable.

ELIGARD 45 mg está disponible en el siguiente envase:

- Un envase con dos bandejas termoformadas en un estuche de cartón. Una bandeja contiene la jeringa prellenada A, un vástago del émbolo largo para la jeringa B y una bolsa con material desecante. La otra bandeja contiene la jeringa prellenada B, una aguja estéril calibre 18 y una bolsa con material desecante.

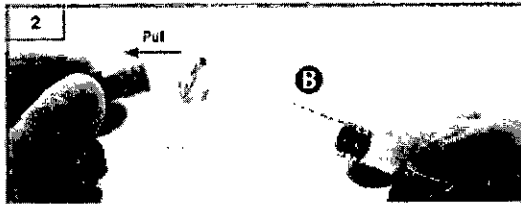
MONTE VERDE S.A.
María Elena de Barrantes
A. J. 2014

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN



IMPORTANTE: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de usar. Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.

Siga las instrucciones para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® antes de la administración: ELIGARD® se envasa en bandejas termoformadas o bolsas plásticas. Cada caja contiene:

- Una jeringa A estéril, prellenada con el sistema de liberación ATRIGEL®
 - Una jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuprolide
 - Un vástago del émbolo blanco para uso con la jeringa B
 - Una aguja estéril
 - Envoltura con desecante(s)
1. En un lugar limpio, abra las bandejas termoformadas o bolsas plásticas y retire las jeringas. Eliminar el/los envoltorio/s y el desecante.
 2. Retire el vástago del émbolo corto de punta azul y el tapón adjunto de la jeringa B y deseche (Figura 8). Inserte suavemente el vástago del émbolo largo, de reemplazo, en el tapón primario gris que queda en la jeringa B haciéndolo girar hasta que quede en su lugar (Figura 9).

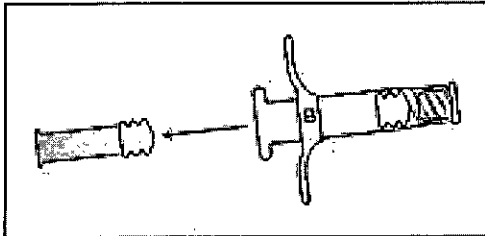


Figura 8

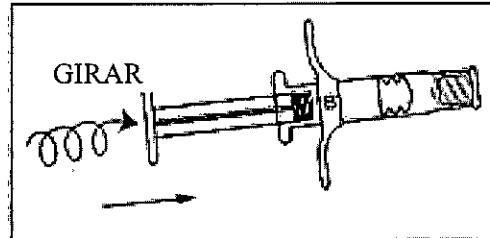


Figura 9

3. Desenrosque el protector transparente de la jeringa A (Figura 10). Elimine el protector gris de goma de la jeringa B (Figura 11).

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Pérez
APODERADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465

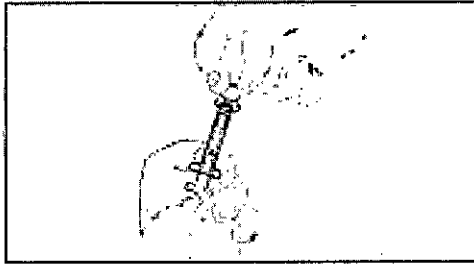
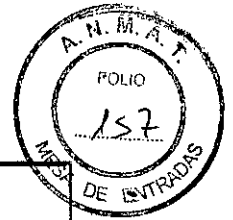


Figura 10

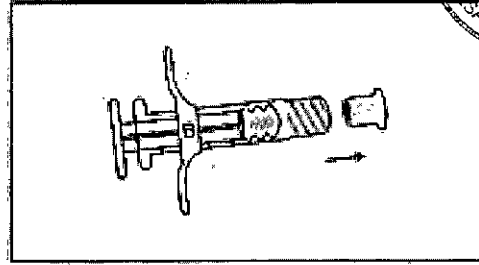


Figura 11

4. Acople bien las dos jeringas presionando hacia adentro y girando hasta que queden en su lugar (Figura 12).

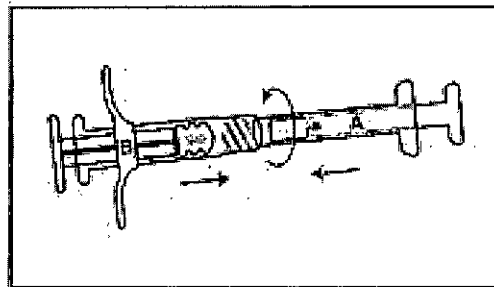


Figura 12

5. Inyecte el contenido de líquido de la jeringa A en la jeringa B que contiene acetato de leuprolide. Mezcle bien el producto pasando la mezcla de una jeringa a la otra varias veces (aproximadamente 45 segundos) para obtener una suspensión uniforme (Figura 13). (lista para dispensar el acetato de leuprolide). Una vez completamente mezclada, la suspensión tendrá un aspecto incoloro a amarillo claro. Por favor tenga en cuenta que: el producto debe mezclarse como se describe; con agitación, no se mezclará adecuadamente.

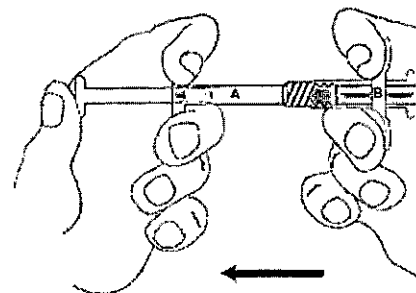
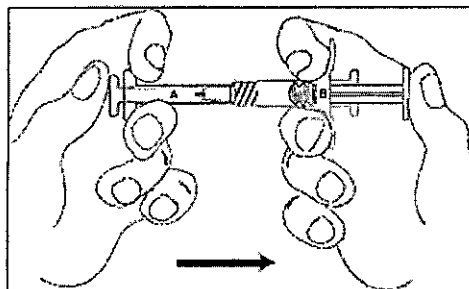


Figura 13

6. Mantenga las jeringas en forma vertical con la jeringa B abajo. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la jeringa B (jeringa corta, ancha) oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retirando levemente el émbolo de la jeringa B. Desacople la jeringa A mientras continúa empujando el émbolo de la jeringa A (Figura 14). Nota: Pequeñas burbujas de aire quedarán en la formulación. Esto es aceptable.

MONTE VERDE S.A.
Mar'a Edith de Bártres
APODIADA

10

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465

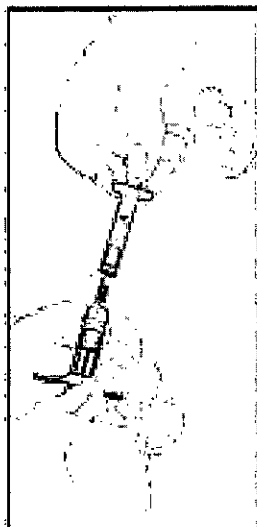


Figura 14

7. Mantenga la jeringa B en forma vertical dirigida hacia arriba. Quite el protector de la base del cartucho de la aguja estéril haciéndolo girar (Figura 15). Coloque el cartucho de la aguja en el extremo de la jeringa B (Figura 16) empujando y haciendo girar la aguja hasta que esté ubicada firmemente. No haga girar la aguja en la jeringa mientras que esté el protector de jeringa. Retire el protector transparente que cubre la aguja antes de la administración (Figura 17).

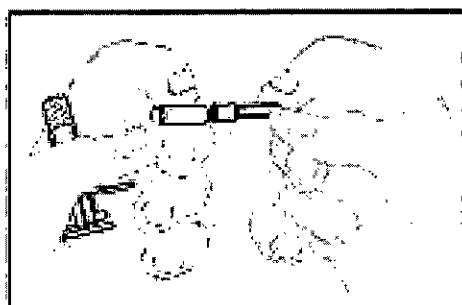


Figura 15

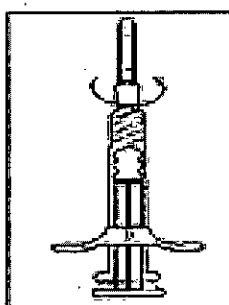


Figura 16

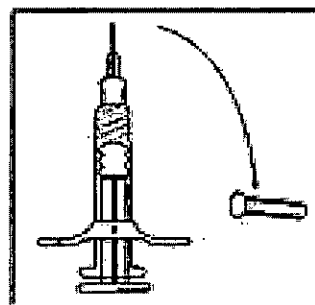


Figura 17

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

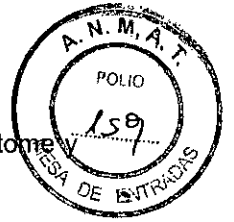
Importante: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de usar. **Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.**

1. Como lugar de aplicación, elija un lugar en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar que no posea pigmentación, nódulos, lesiones o vello en exceso. Como puede variar el lugar de inyección subcutánea, elija un área que no se haya utilizado recientemente.
2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol.

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Baires
APODERADA

Sue Okus
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

2465



3. Utilizando el pulgar y el índice de su mano no dominante, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección.



4. Utilizando su mano dominante, coloque la aguja rápidamente a un ángulo de 90°. El ángulo aproximado que use depende de la cantidad y del volumen de tejido subcutáneo y la longitud de la aguja. Una vez colocada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante.

5. Inyecte el fármaco lenta y constantemente. Oprima el émbolo hasta que la jeringa esté vacía.

6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo utilizado para colocarla.

7. Deseche todos los componentes de manera segura en un recipiente para material biológico peligroso.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 50.679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

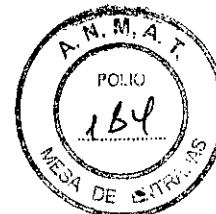
Elaborado en:

Tolmar Inc.: 701 Centre Avenue, Fort Collins, CO 80526, USA.

Fecha de última revisión:

MONTE VERDE S.A.
María Emilia de Bartres
APC DERIVADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728



2465

PROYECTO DE PROSPECTO

ELIGARD® 7,5 mg

ELIGARD® 22,5 mg

ELIGARD® 45 mg

ACETATO DE LEUPROLIDA
Inyectable liofilizado

Industria Norteamericana. Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

ELIGARD® 7,5 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolida acetato	7,5 mg
50:50 Poli (DL-láctido-co-glicólido)	82,5 mg
N-metil-2-pirrolidona	160 mg

- Cada Jeringa prellenada A (Atrigel® sistema de liberación) contiene:

(50:50) (Poli (DL-láctido-co-glicólido)	117 mg
N-metil-2-pirrolidona	226 mg

- Cada jeringa prellenada B contiene:

Leuprolida acetato	10,6 mg
--------------------	---------

ELIGARD 7,5 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. ELIGARD 7,5 mg es administrado una vez al mes por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 50:50 de DL-láctido conteniendo grupos terminales de carboxilo, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido libera 7,5 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 7 mg de leuprolida base libre) disuelto en 160 mg de N-metil-2-pirrolidona y 82,5 mg de poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 250 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.250 ml.

ELIGARD® 22,5 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

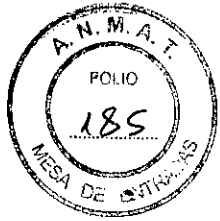
Leuprolida acetato	22,5 mg
50:50 Poli (DL-láctido-co-glicólido)	158,6 mg
N-metil-2-pirrolidona	193,9 mg

MONTE VERDE S.A.
María del Carmen de Bártres
APUDERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

d

2465



- Cada Jeringa prellenada A (Atrigel® sistema de liberación) contiene:

(75:25) Poli (DL-láctido-co-glicólido)	206 mg
N-metil-2-pirrolidona	251 mg

- Cada jeringa prellenada B contiene:

Leuprolida acetato	29,2 mg
--------------------	---------

ELIGARD 22,5 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. Leuprolida acetato 22,5 mg es administrado una vez cada tres meses por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 75:25 de DL-láctido conteniendo grupos terminales de carboxilo, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido libera 22,5 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 21 mg de leuprolida base libre) disuelto en 242 mg de N-metil-2-pirrolidona y 198 mg poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 375 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.375 ml.

ELIGARD® 45 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolida acetato	45 mg
85:15 Poli (DL-láctido-co-glicólido)	165 mg
N-metil-2-pirrolidona	165 mg

- Cada Jeringa prellenada A (Atrigel® sistema de liberación) contiene:

(85:15) Poli (DL-láctido-co-glicólido)	217 mg
N-metil-2-pirrolidona	217 mg

- Cada jeringa prellenada B contiene:

Leuprolida acetato	59,2 mg
--------------------	---------

ELIGARD 45 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. Leuprolida acetato 45 mg es administrado una vez cada seis meses por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 85:15 de DL-láctido conteniendo grupos terminales de carboxilo, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Bártres
APODERADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

d

2465



libera 45 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 42 mg de leuprolida base libre) disuelto en

165 mg de N-metil-2-pirrolidona y 165 mg poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 375 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.375 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

Mecanismo de acción

Leuprolide acetato (Figura 1), un agonista de la LH-RH, actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra en forma continua en dosis terapéuticas. Estudios en animales y humanos indican que, después de una estimulación inicial, la administración crónica de leuprolide acetato redundó en la supresión de la esteroidogénesis testicular y ovárica. Este efecto se revierte al suspender el tratamiento farmacológico.

En humanos, la administración de leuprolide acetato resulta en un incremento inicial de los niveles de circulación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo-estimulante (FSH), lo cual lleva a un aumento transitorio de los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en hombres y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). No obstante, la administración continua de leuprolide acetato resulta en la disminución de los niveles de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL). Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después de la iniciación del tratamiento. Estudios a largo plazo demostraron que la continuación de la terapia con leuprolide acetato mantiene la testosterona por debajo del umbral de castración hasta siete años.

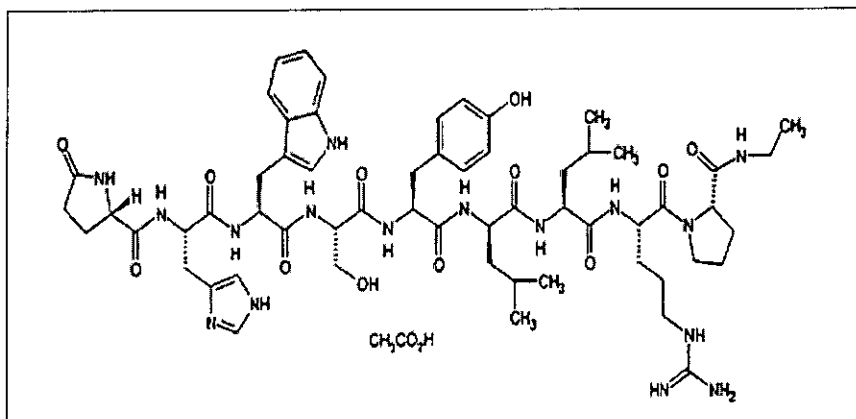


Figura 1: Estructura química del acetato de leuprolide

FARMACODINAMIA:

Después de la primera dosis de ELIGARD®, las concentraciones medias de testosterona sérica aumentaron temporalmente. Luego, cayeron por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL) en el período de tres semanas para todas las concentraciones de ELIGARD®.

El tratamiento continuo con ELIGARD® 7,5 mg mantuvo la supresión de testosterona a nivel de castración durante todo el estudio. Una vez lograda la supresión a nivel de castración, no se produjeron elevaciones de las concentraciones de testosterona por encima del umbral de castración (> 50 ng/dL) (Figura 2).

MONTE VERDE S.A.
Maria Edith de Bartres
APODIADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

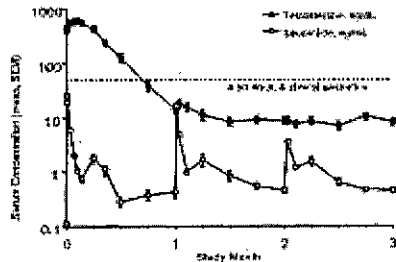
Un paciente recibió menos de una dosis completa de ELIGARD 22,5 mg en la línea de base, nunca alcanzó la supresión y se retiró del estudio el Día 73. De los 116 pacientes que permanecieron en el estudio, 115 (99%) tuvieron niveles séricos por debajo del nivel de castración para el Mes 1 (Día 28). Para el Día 35, 116 (100%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración. Una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente (<1%) demostró elevación aislada (concentraciones > 50 ng/dL después de alcanzar los niveles de castración) tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció por debajo del umbral de castración tras la segunda inyección (Figura 3). Un paciente el Día 1 y otro paciente el Día 29 fueron retirados del estudio de ELIGARD® 45 mg. De los 109 pacientes que permanecieron en el estudio, 108 (99,1%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Un paciente no logró la supresión a nivel de castración y fue retirado del estudio el Día 85. Una vez que se logró la supresión de testosterona a nivel de castración, un paciente (< 1%) demostró elevación (concentraciones > 50 ng/dL después de lograr niveles de castración) (Figura 4). Cuando se administra por vía oral, leuprolide acetato no es activo.

FARMACOCINÉTICA:

ELIGARD® 7,5 mg

En la figura 2, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante las tres inyecciones administradas una vez por mes a 20 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas leuprolide tras la inyección inicial aumentó a 25,3 ng/mL (C_{max}) a aproximadamente 5 horas después de la inyección. Tras el incremento inicial después de cada inyección, las concentraciones séricas se mantuvieron relativamente constantes (0,28 – 2,00 ng/mL).

Figura 2. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 20) a ELIGARD® 7,5 mg – Pacientes que recibieron tratamiento al inicio, al mes y a los dos meses



Un número reducido de los puntos temporales de muestreo resultó en una disminución evidente de los valores de C_{max} con las segundas y terceras dosis de ELIGARD 7,5 mg (Figura 2).

ELIGARD® 22,5 mg

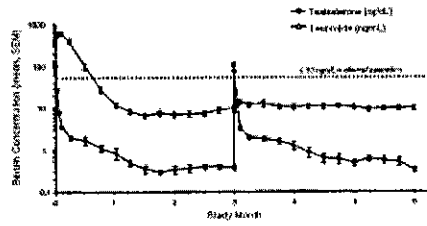
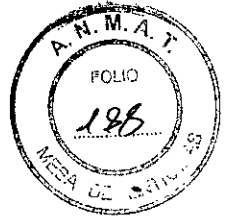
En la figura 3, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante las dos inyecciones administradas cada tres meses (ELIGARD® 22,5 mg) a 22 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolide aumentó a 127 ng/mL y 107 ng/mL a aproximadamente 5 horas tras la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Tras el incremento inicial después de cada inyección, las concentraciones séricas se mantuvieron relativamente constantes (0,2 – 2,0 ng/mL).

Figura 3. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 22) a ELIGARD® 22,5 mg – Pacientes que recibieron tratamiento al inicio y a los 3 meses

MONTE VERDE S.A.
Mesa de Contratos
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

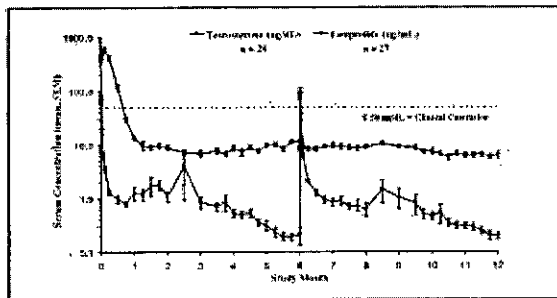
2465



ELIGARD® 45 mg

En la figura 4, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante inyecciones administradas inicialmente y a los seis meses (ELIGARD® 45 mg) a 27 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolide aumentó a 82,0 ng/mL y 102 ng/mL (C_{max}) a aproximadamente 4,5 horas tras la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Tras el incremento inicial después de cada inyección, la media de las concentraciones séricas se mantuvo relativamente constante (0,2 – 2,0 ng/mL).

Figura 4. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 27) a ELIGARD® 45 mg – Pacientes que recibieron tratamiento al inicio y a los 6 meses



No hubo evidencia de acumulación significativa durante la repetición de la dosis. Ocasionalmente, se observaron concentraciones plasmáticas no detectables de leuprolide durante la administración de ELIGARD®, pero los niveles de testosterona se mantuvieron en los niveles de castración.

Distribución: La media del volumen de distribución de leuprolide en estado estacionario tras la administración como bolo intravenoso a voluntarios sanos fue 27 L. La unión in vitro a proteínas plasmáticas en humanos osciló entre el 43% y el 49%.

Metabolismo: En voluntarios sanos, 1 bolo de 1 mg de leuprolide administrado por vía intravenosa reveló que la media de aclaramiento sistémico fue 8,34 L/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas sobre la base de un modelo de dos compartimientos.

No se llevó a cabo un estudio del metabolismo con ELIGARD®. Tras la administración de diferentes formulaciones de leuprolide acetato, el metabolito principal de leuprolide acetato es un metabolito pentapéptido (M-1).

Excreción: No se llevó a cabo un estudio de eliminación del fármaco con ELIGARD®.

SEGURIDAD Y EFICACIA ESTUDIOS CLÍNICOS

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, con cada formulación de ELIGARD® (7,5 mg; 22,5 mg y 45 mg) en pacientes con cáncer de próstata avanzado etapas A a D (según el sistema Jewett) que recibieron por lo menos una única inyección del fármaco en estudio (Tabla 1). Estos estudios evaluaron el logro y el mantenimiento de la supresión de la testosterona sérica a nivel de castración durante la terapia (Figuras 2-4).

Durante el estudio AGL9904 en el que se utilizó ELIGARD® 7,5 mg, una vez que se logró la supresión de la testosterona, ningún paciente (0%) demostró elevación (concentración >50 ng/dL) en ningún momento del estudio.

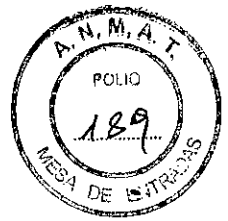
Durante el estudio AGL9909 en el que se utilizó ELIGARD® 22,5 mg, una vez que se logró la supresión de testosterona, sólo un paciente (< 1%) demostró elevación tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció debajo del umbral de castración tras la segunda inyección.

MONTEVERDE S.A. María Edith de Barrios APC/DEPADA

MONTEVERDE S.A. SOFIA M. ABUSAP Co-Directora Técnica Mat. Nac. 14143 DNI 22.539.728

Handwritten mark

2465



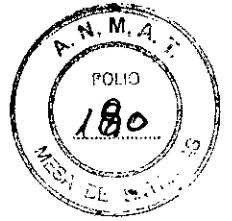
Durante el estudio AGL0205 en el que se utilizó ELIGARD® 45 mg, una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente (< 1%) demostró elevación. Este paciente alcanzó la supresión a nivel de castración el Día 21 y la mantuvo hasta el Día 308 cuando el nivel de testosterona se elevó a 112 ng/dL. En el Mes 12 (Día 336), la testosterona fue de 210 ng/dL.

Tabla 1. Resumen de los estudios clínicos con ELIGARD®

		7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número del estudio		AGL9904	AGL9909	AGL0205
Número total de pacientes		120 (117 finalizaron)	117 ² (111 finalizaron)	111 (103 finalizaron)
Etapas según Jewett	Estadio A	-	2	5
	Estadio B	-	19	43
	Estadio C	89	60	19
	Estadio D	31	36	44
Tratamiento		6 inyecciones mensuales	1 inyección (4 pacientes) 2 inyecciones, 1 cada 3 meses (113 pacientes)	1 inyección (5 pacient.) 2 inyec., 1 cada seis meses (106 pacientes)
Duración del tratamiento		6 meses	6 meses	12 meses
Media de la concentración de testosterona (ng/dL)	Basal	361,3	367,1	367,7
	Día 2	574,6 (Día 3)	588,0	588,6
	Día 14	Por debajo del basal (Día 10)	Por debajo del basal	Por debajo del basal
	Día 28	21,8	27,7 (Día 21)	16,7
	Finaliz.	6,1	10,1	12,6
Cant. de pacientes debajo del umbral	Día 28	112 de 119 (94,1%)	115 de 116 (99%)	108 de 109 (99,1%)

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Bártres
APODERADA

Sofía M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.726



de castración (≤ 50 ng/dL)	Día 35	-	116 (100%)	-
	Día 42	119 (100%)	-	-
	Finaliz.	117 ¹ (100%)	111 (100%)	102 (99%)

Figura 5. ELIGARD® 7,5 mg Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 117)

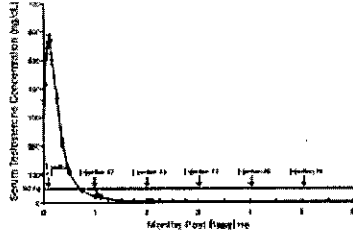


Figura 6. ELIGARD® 22,5 mg Media de concentraciones séricas (n = 111)

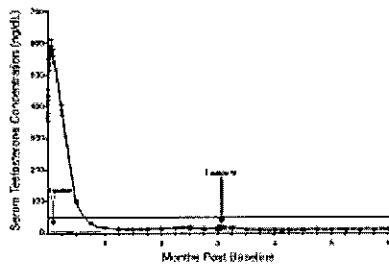
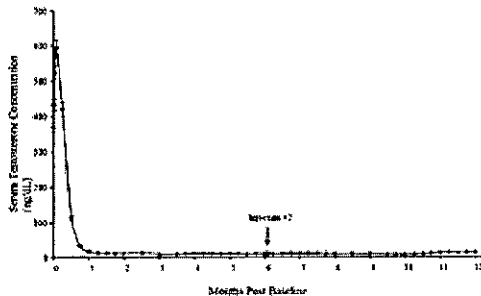


Figura 7. ELIGARD® 45 mg Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 103)



El PSA disminuyó en todos los pacientes en todos los estudios cuyos valores basales se encontraban por sobre el límite normal. Consultar la tabla 2 a fin de obtener un resumen de la efectividad de ELIGARD® para reducir los valores séricos de PSA.

Tabla 2. Efecto de ELIGARD® sobre los valores séricos del PSA en el paciente

ELIGARD®	7,5 mg	22,5 mg	45
Media de reducción del PSA al finalizar el estudio	94%	98%	97%
Pacientes con PSA normal al finalizar el estudio*	94%	91%	95%

*Entre pacientes que presentaron niveles elevados en la línea de base
Otros criterios secundarios de valoración de eficacia incluyeron estado de desempeño de la OMS, dolor en los huesos, dolor al orinar y signos y síntomas que involucran el sistema urinario. Consulte la tabla 3 a fin de obtener un resumen de estos criterios de valoración.

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Bartres
APODERADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

J

Tabla 3. Criterios secundarios de valoración de eficacia

		ELIGARD® 7,5 mg	ELIGARD® 22,5 mg	ELIGARD® 45 mg
Basal	Estado de la OMS = 0 ¹	88%	94%	90%
	Estado de la OMS = 1 ²	11%	6%	7%
	Estado de la OMS = 2 ³			3%
	Media del dolor en los huesos ⁴ (rango)	1,22 (1-9)	1,20 (1-9)	1,38 (1-7)
	Media del dolor al orinar (rango)	1,12 (1-5)	1,02 (1-2)	1,22 (1-8)
	Media de los signos y síntomas involucrados con el sist. urinario (rango)	Baja	1,09 (1-4)	Baja
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	102 (85%)	96 (82%)	89 (80%)
		Mes 6	Mes 6	Mes 12
Seguimiento	Estado de la OMS = 0	Sin modif.	96%	94%
	Estado de la OMS = 1	Sin modif.	4%	5%
	Estado de la OMS = 2			1%
	Media de dolor en los huesos (rango)	1,26 (1-7)	1,22 (1-5)	1,31 (1-8)
	Media de dolor al orinar (rango)	1,07 (1-8)	1,10 (1-8)	1,07 (1-5)
	Media de signos y síntomas del sist. urin. (rango)	Disminuyó moderad.	1,18 (1-7)	Disminuyó moderad.
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	77 (64%)	76 (65%)	60 (58%)

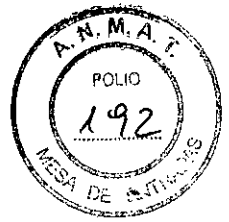
1. Estado de la OMS: 0 Clasificación como "completamente activo".
2. WHO Status = 1 clasificado como "limitado en actividades que requieren esfuerzo pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo trabajos livianos o sedentarios".
3. Estado de la OMS = 2 clasificado como "ambulatorio pero incapaz de realizar trabajos"
4. Escala de puntaje del dolor : 1 (sin dolor) a 10 (máximo dolor)

MONTE VERDE S.A.
 María Edith de Bartres
 ABOGADA

MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

d

2405



POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo:

Categoría de embarazo X. (ver sección *CONTRAINDICACIONES*).

ELIGARD® está contraindicado en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas mientras reciben la droga. Los cambios hormonales esperados que ocurren con el tratamiento de ELIGARD® aumentan el riesgo de pérdida del embarazo. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe la droga, se la deberá advertir respecto del riesgo potencial para el feto y de pérdida del embarazo. En los estudios no clínicos en ratas, se observaron importantes anomalías fetales después de la administración de leuprolide acetato durante la gestación. Se produjo un incremento de la mortalidad fetal y una disminución de los pesos fetales en ratas y conejos. Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencias esperadas de las alteraciones en los niveles hormonales producidas por este fármaco. Es posible que se produzca un aborto espontáneo.

Madres en período de lactancia:

ELIGARD® no está indicado para que lo utilicen mujeres [ver *Indicaciones*]. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias de Eligard en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Geriátricos: La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 72%) analizados en los ensayos clínicos tenían 70 años o más.

Pediatría: No se establecieron la seguridad y la eficacia de ELIGARD® en pacientes pediátricos. (Ver *Contraindicaciones*)

Raza: En los pacientes estudiados, la media de las concentraciones séricas de leuprolide fue similar independientemente de la raza. Consultar la Tabla 4 a fin de obtener información sobre la distribución de los pacientes en estudio por raza.

Tabla 4. Caracterización de los pacientes en estudio según la raza

Raza	ELIGARD® 7.5 mg	ELIGARD® 22.5 mg	ELIGARD® 45 mg
Blanca	26	19	17
Negra	-	4	7
Hispanica	2	2	3

Insuficiencia renal y hepática: No se determinó la farmacocinética de ELIGARD® en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Interacciones entre fármacos: No se llevaron a cabo estudios de interacción farmacocinética entre fármacos con ELIGARD®.

INDICACIONES Y USO:


Cáncer Prostático:

ELIGARD® está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

POSOLOGÍA:

ELIGARD® se administra de manera subcutánea y proporciona liberación continua de acetato de leuprolide durante un período de tratamiento de uno, tres o seis meses. La inyección distribuye la dosis de acetato de leuprolide incorporada en una formulación polimérica.

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Bartres
APODIADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

d

2465



La dosis recomendada de leuprolida acetato

Dosis recomendada de ELIGARD®

Dosis	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Dosis recomendada	1 inyección por mes	1 inyección cada 3 meses	1 inyección cada 6 meses

Una vez mezclado, ELIGARD® debe ser descartado si no es administrado en el plazo de 30 minutos.

Al igual que otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el lugar de inyección debería variar periódicamente. El lugar específico elegido para aplicar la inyección debe ser un área con suficiente tejido subcutáneo blando o suelto. En ensayos clínicos, la inyección se administró en la parte superior o media del abdomen. Evitar áreas con tejido subcutáneo fibroso o grueso o lugares que podrían restregarse o comprimirse (esto es, con un cinturón o pretina).

CONTRAINDICACIONES:

1. Hipersensibilidad

ELIGARD® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a GnRH, análogos agonistas de GnRH o cualquier componente de ELIGARD®. En la literatura, se han informado reacciones anafilácticas a GnRH sintética o análogos agonistas de GnRH.

2. Embarazo

ELIGARD puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Los cambios hormonales esperados que ocurren con el tratamiento de ELIGARD aumentan el riesgo de pérdida de embarazo y daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver Poblaciones Especiales]. ELIGARD está contraindicado en mujeres que están o que podrían quedar embarazadas. Por lo tanto, se debe advertir a la paciente sobre los posibles daños en el feto si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

1. Reacción de llamada

ELIGARD® 7,5 mg; 22,5 mg, al igual que otros agonistas de la GnRH, provoca un incremento transitorio en concentraciones séricas de testosterona durante la primera semana de tratamiento. ELIGARD® 45 mg provoca un aumento transitorio de las concentraciones séricas de testosterona durante las primeras dos semanas de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas o la aparición de nuevos signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento, incluyendo dolor en los huesos, neuropatía, hematuria u obstrucción de la salida de la vejiga.

En el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado utilizando agonistas de LH-RH, se observaron casos de obstrucción ureteral y/o compresión medular que pueden contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales.

Los pacientes con lesiones metastásicas vertebrales y/u obstrucción del tracto urinario deberían seguirse de cerca durante las primeras semanas de terapia. Si se desarrolla compresión medular u obstrucción ureteral, debería implementarse el tratamiento estándar para estas complicaciones.

2. Pruebas de laboratorio

Periódicamente, debería controlarse la respuesta a ELIGARD® midiendo las concentraciones séricas de testosterona y del antígeno prostático específico.

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementaron por sobre la línea de base durante la primera semana, disminuyeron de ahí en más a niveles basales o por debajo de la línea de base para fines de la segunda o tercera semana. Por lo general, los niveles de castración se alcanzaron en dos a cuatro semanas.

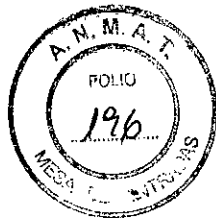
Los niveles de testosterona de castración se mantuvieron durante el tratamiento con ELIGARD® 7,5 mg. No se produjeron incrementos por encima del nivel de castración en ninguno de los pacientes.

MONTE VERDE S.A.
María Erith de Bartres
APODERADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

d

2465



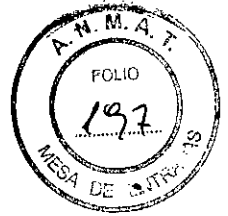
		7,5 mg	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número del estudio		AGL9904	AGL9802	AGL9909	AGL0205
Cantidad de pacientes		120	8	117	111
Tratamiento		1 inyección por mes hasta 6 meses	1 inyección (pacientes castrados quirúrg.)	1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Sistema orgánico	Evento adverso				
Sistémico	Malestar y fatiga	21 (17,5%)		7 (6,0%)	13 (11,7%)
	Debilidad				4 (3,6%)
Sistema Nervioso	Mareos	4 (3,3%)			
Vascular	Sofocos/sudor	68 (56,7%)*	2 (25,0%)*	66 (56,4%)*	64 (57,7%)*
Renales/Urín.	Frecuencia urinaria			3 (2,6%)	
Gastrointestinal	Náuseas			4 (3,4%)	
	Gastroenteritis/colitis	3 (2,5%)			
De la piel	Prurito			3 (2,6%)	
	Piel fría	-	-	-	-
	Sudores nocturnos				3 (2,7%)*
	Alopecia	-	-	-	-
Musculoesquelético	Artralgia			4 (3,4%)	
	Mialgia				5 (4,5%)
	Dolor en las extrem.				3 (2,7%)
Del aparato reproductor	Atrofia testicular	6 (5,0%)			8 (7,2%)*
	Ginecomastia				4 (3,6%)*

Además, los siguientes eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados fueron informados por < 2% de los pacientes tratados con ELIGARD® en estos ensayos clínicos.

Sistema y órganos	Evento adverso
Generales	Transpiración, insomnio, síncope, escalofrío, debilidad, letargia
Gastrointestinales	Flatulencia, constipación, dispepsia
Hematológicos	Disminución en el recuento de glóbulos rojos, hematocritos y hemoglobina
Metabólicos	Aumento de peso
Musculoesqueléticos	Temblores, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, atrofia muscular, dolor en los miembros
Nerviosos	Alteración del olfato y el gusto, depresión, vértigo
Psiquiátricos	Insomnio, depresión, pérdida de la libido*
Renales/urinarios	Dificultad al orinar, dolor al urinar, orina escasa, espasmo vesical, sangre en orina, retención urinaria, micción urgente, incontinencia, nocturia, nocturia agravada

MONTE VERDE S.A.
 María Edna de Buitres
 APODERADA


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728



Del aparato reproductor/urogenitales	Dolor/sensibilidad en los testículos, impotencia*, disminución de la libido*, ginecomastia*, dolor/sensibilidad en las mamas*, atrofia testicular*, disfunción eréctil, trastornos en el pene*, tamaño reducido del pene
De la piel	Alopecia, piel fría, sudores nocturnos*, aumento de la transpiración*
Vasculares	Hipertensión, hipotensión

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.

Cambios en la densidad ósea:

Se informó una disminución en la densidad ósea en la literatura médica en hombres sometidos a una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo agonista de LH-RH. Puede anticiparse que períodos prolongados de castración médica en hombres pueden tener efectos sobre la densidad ósea.

2 Experiencia poscomercialización

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se informaron casos raros de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico derivado del 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 se produjeron dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos dentro de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se presentó como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requirió atención médica inmediata. También se reportaron casos de convulsiones en el contexto de la poscomercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En ensayos clínicos en los que se utilizaron en forma diaria inyecciones subcutáneas de acetato de leuprolide en pacientes con cáncer de próstata, dosis tan altas como 20 mg/día por hasta dos años no provocaron eventos adversos diferentes de los observados con la dosis de 1 mg/día.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ
TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS
TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

PROCEDIMIENTO DE MEZCLADO

IMPORTANTE: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de usar. Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.

Siga las instrucciones para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® antes de la administración: ELIGARD® se envasa en bandejas termoformadas o bolsas plásticas. Cada caja contiene:

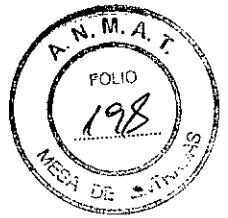
- Una jeringa A estéril, prellenada con el sistema de liberación ATRIGEL®
- Una jeringa B estéril prellenada con polvo de acetato de leuprolide
- Un vástago del émbolo blanco para uso con la jeringa B

MONTE VERDE S.A.
María Esth. de Bartres
ARODEFADA

Sofia M. Abusap
MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

d

2465



- Una aguja estéril
- Envoltura con desecante(s)

1. En un lugar limpio, abra las bandejas termoformadas o bolsas plásticas y retire las jeringas. Eliminar el/los envoltorio/s y el desecante.
2. Retire el vástago del émbolo corto de punta azul y el tapón adjunto de la jeringa B y deseche (Figura 8). Inserte suavemente el vástago del émbolo largo, de reemplazo, en el tapón primario gris que queda en la jeringa B haciéndolo girar hasta que quede en su lugar (Figura 9).

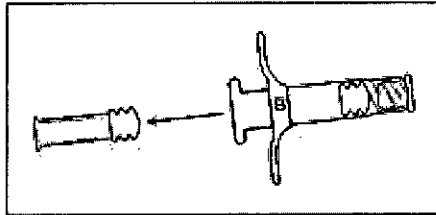


Figura 8

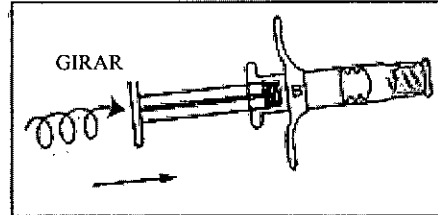


Figura 9

3. Desenrosque el protector transparente de la jeringa A (Figura 10). Elimine el protector gris de goma de la jeringa B (Figura 11).

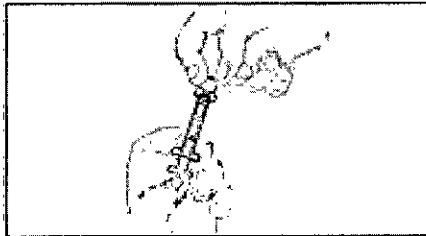


Figura 10

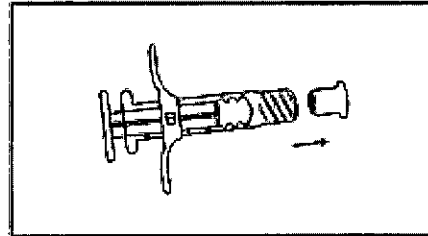


Figura 11

4. Acople bien las dos jeringas presionando hacia adentro y girando hasta que queden en su lugar (Figura 12).

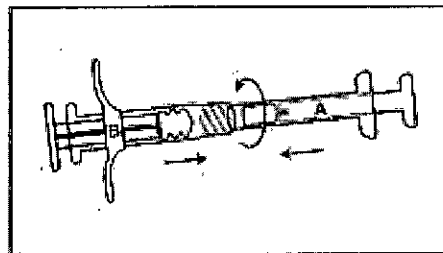


Figura 12

5. Inyecte el contenido de líquido de la jeringa A en la jeringa B que contiene acetato de leuprolide. Mezcle bien el producto pasando la mezcla de una jeringa a la otra varias veces (aproximadamente 45 segundos) para obtener una suspensión uniforme (Figura 13). (lista para dispensar el acetato de leuprolide). Una vez completamente mezclada, la suspensión tendrá un aspecto incoloro a amarillo claro. Por favor tenga en cuenta que: el producto debe mezclarse como se describe; con agitación, no se mezclará adecuadamente.

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Barrios
APODERADA


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

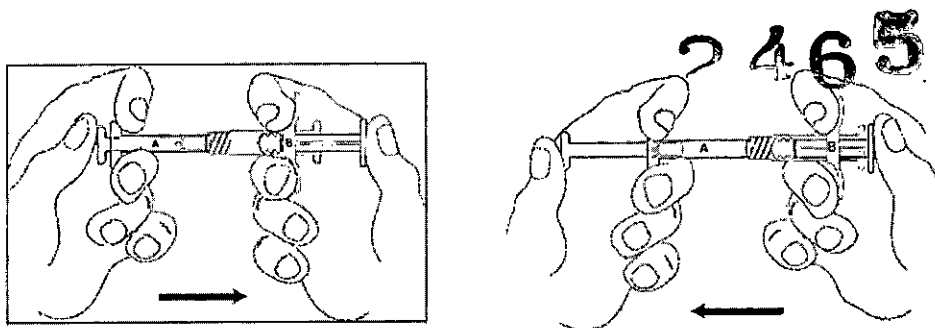


Figura 13

- Mantenga las jeringas en forma vertical con la jeringa B abajo. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la jeringa B (jeringa corta, ancha) oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retirando levemente el émbolo de la jeringa B. Desacople la jeringa A mientras continúa empujando el émbolo de la jeringa A (Figura 14). Nota: Pequeñas burbujas de aire quedarán en la formulación. Esto es aceptable.

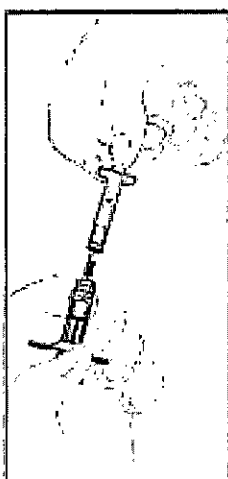


Figura 14

- Mantenga la jeringa B en forma vertical dirigida hacia arriba. Quite el protector de la base del cartucho de la aguja estéril haciéndolo girar (Figura 15). Coloque el cartucho de la aguja en el extremo de la jeringa B (Figura 16) empujando y haciendo girar la aguja hasta que esté ubicada firmemente. No haga girar la aguja en la jeringa mientras que esté el protector de jeringa. Retire el protector transparente que cubre la aguja antes de la administración (Figura 17).

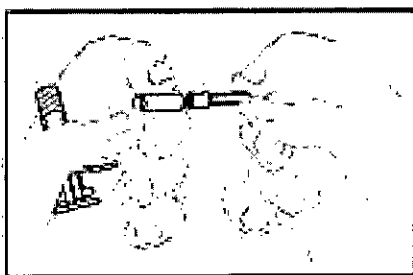


Figura 15

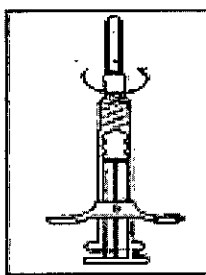


Figura 16

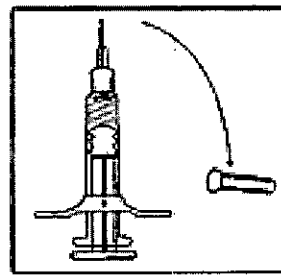


Figura 17

MONTE VERDE S.A.
 María Fátima de Bartres
 GERADA

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

Importante: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de usar. Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.

Sofia M. Abusap
 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728

o

2465



1. Como lugar de aplicación, elija un lugar en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar que no posea pigmentación, nódulos, lesiones o vello en exceso. Como puede variar el lugar de inyección subcutánea, elija un área que no se haya utilizado recientemente.

2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol.



3. Utilizando el pulgar y el índice de su mano no dominante, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección.



4. Utilizando su mano dominante, coloque la aguja rápidamente a un ángulo de 90°. El ángulo aproximado que use depende de la cantidad y del volumen de tejido subcutáneo y la longitud de la aguja. Una vez colocada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante.

5. Inyecte el fármaco lenta y constantemente. Oprima el émbolo hasta que la jeringa esté vacía.

6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo utilizado para colocarla.

7. Deseche todos los componentes de manera segura en un recipiente para material biológico peligroso.

PRESENTACIÓN

ELIGARD® 7,5 mg
ELIGARD® 22,5 mg
ELIGARD® 45 mg

ELIGARD® está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja estéril (Ver Tabla 7 Calibre), bolsa plástica desecante para controlar la captación de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos para reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. Una jeringa contiene el sistema de liberación ATRIGEL® y la otra contiene acetato de leuprolide. Una vez reconstituido, ELIGARD® se administra como monodosis.

Tabla 7. Calibre de la aguja de ELIGARD®

Formulación de ELIGARD®	Calibre	Longitud
7,5 mg	Calibre 20	1/2 pulgada
22,5 mg	Calibre 20	1/2 pulgada
45 mg	Calibre 18	5/8 pulgadas

CONSERVACION:

En su envase original de 2° a 8° C. Proteger de la luz.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 50.679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A. representante en Argentina de TOLMAR THERAPEUTICS INC.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n| esq. Calle 8 Departamento de Pocito Provincia de San Juan.

DIRECTOR TÉCNICO: Dra Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

MONTE VERDE S.A.
María Edith de Hartres
AFILIADA

MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

d

ELABORADO EN:
_TOLMAR Inc.: 701 Centre Avenue, Fort Collins, CO 80526, USA

2465



~~MONTE VERDE S.A.
María Edina de Hartres
A. ODELRADA~~


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

0