



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N°

0455

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021458-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto LUPRON DEPOT 7,5 MG / ACETATO DE LEUPROLIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 7,5 mg, autorizado por el Certificado N° 38.507.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 113 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

(Firma manuscrita)



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

DISPOSICIÓN Nº

0455

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 47 a 79, desglosando de fojas 47 a 57, para la Especialidad Medicinal denominada LUPRON DEPOT 7,5 MG / ACETATO DE LEUPROLIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 7,5 mg, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA 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 al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-021458-12-1

DISPOSICIÓN Nº

nc

0455

W. Mingos

9



0455

PROYECTO DE PROSPECTO

LUPRON DEPOT 7,5 MG ACETATO DE LEUPROLIDA

LISTA N° 3629

Inyectable liofilizado - Expendio bajo receta - Industria Japonesa

COMPOSICION

Cada frasco ampolla contiene: Acetato de Leuprolida 7,5 mg; Gelatina, 1,3 mg; PLGA (Copolímero ácido láctico / ácido glicólico 75:25 Mol%), 66,2 mg; D-Manitol, 13,2 mg. Cada ampolla de diluyente contiene: Carboximetilcelulosa sódica, 5 mg; D-Manitol, 50 mg; Polisorbato 80, 1 mg; Agua para inyectables c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas con supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular.

INDICACIONES

Hombres - Cáncer de próstata: Lupron Depot 7.5 mg está indicado para el tratamiento del cáncer avanzado de próstata. Esto ofrece una alternativa para el tratamiento del cáncer de próstata cuando la orquiectomía o la administración de estrógenos no están indicadas o no son aceptadas por el paciente. En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de la suspensión de Lupron no difiere de la de la dosificación inyectable subcutánea diaria.

Niños - Pubertad Precoz Central: El Acetato de Leuprolida está indicado en el tratamiento de niños con pubertad precoz central (PPC).

FARMACOLOGIA CLINICA

Farmacodinamia: El Acetato de Leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, es un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas cuando se lo administra en forma continua y a dosis terapéuticas. Estudios en animales y seres humanos indican que después de una estimulación inicial, la administración crónica de Acetato de Leuprolida produce la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible una vez interrumpido el tratamiento. En seres humanos, la administración de Acetato de Leuprolida produce un incremento inicial en los niveles circulantes de la hormona luteinizante y de la hormona folículo-estimulante, 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 Acetato de Leuprolida reduce los niveles de la hormona luteinizante y de la folículo-estimulante, así como de los esteroides sexuales. En los hombres, la testosterona se reduce a los niveles de castración o prepuberales. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a los niveles posmenopáusicos. Estos cambios hormonales se producen dentro del mes de iniciado el tratamiento con el fármaco a las dosis recomendadas.

Farmacocinética: El Acetato de Leuprolida no es activo cuando se lo administra por vía oral. La biodisponibilidad de este agente después de la administración subcutánea es comparable con la de la administración intramuscular.

Absorción: El Acetato de Leuprolida no es activo administrado por vía oral. La biodisponibilidad de este agente después de la administración subcutánea es similar a la de la administración intramuscular. Se estimó la biodisponibilidad absoluta de una dosis de 7,5 mg en alrededor del 90%. Después de una sola administración de Acetato de Leuprolida para Suspensión Depot a pacientes con carcinoma de próstata, con dosis de 3,75 mg y 7,5 mg por vía subcutánea e intramuscular se obtuvieron concentraciones plasmáticas medias de Acetato de Leuprolida al cabo de 1 mes de 0,7 ng/mL y 1,0 ng/mL. No hubo evidencia de acumulación de la droga. La inyección intramuscular de la formulación depot (7,5 mg) demostró proporcionar concentraciones plasmáticas de Acetato de Leuprolida durante un período de 1 mes en un estudio con pacientes masculinos orquidectomizados. En forma similar, se detectaron niveles medios de Acetato de Leuprolida después de 4 semanas de una única inyección I.M. de 7,5 mg de Acetato de Leuprolida para Suspensión Depot en un estudio que incluyó a pacientes con carcinoma prostático de estado D₂.

Distribución: El volumen de distribución medio a estado constante de Acetato de Leuprolida luego de la administración de un bolo intravenoso a varones voluntarios sanos fue de 27 litros. La unión a proteínas plasmáticas humanas in vitro osciló entre 43 y 49%.

Metabolismo: En hombres voluntarios sanos un bolo de 1 mg de Leuprolida administrado IV reveló que el clearance sistémico medio fue de 7.6 litros/hora, con una vida media terminal de eliminación de aproximadamente 3 horas basadas en un modelo de dos compartimientos. Las concentraciones plasmáticas del principal metabolito (M-I) medidas en 5 pacientes con cáncer prostático a los que se les administró Acetato de Leuprolida en suspensión depot alcanzaron


Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratorios Argentina S.A.
Plantilla Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Altamirano, Florencio Varela, Bs. As. Argentina


Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratorios Argentina S.A.
Tel: 54 11 5776 7200
Fax: 54 11 4229 4366





0455

CCDS 03671012 - Rev Nov2012



una concentración máxima 2 a 6 horas después de la dosis y fue aproximadamente el 6% de la concentración pico de la 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:

Cáncer de próstata: Reconstituir las microesferas inmediatamente antes de la administración y administrar como una única inyección intramuscular o subcutánea una vez por mes.

Pubertad Precoz Central (PPC): La dosis de Acetato de Leuprolida para Suspensión Depot debe ser personalizada para cada niño. La dosis se basa en una relación de mg/kg del medicamento según el peso corporal. Los niños más pequeños requieren dosis más altas según la relación de mg/kg. La dosis se administra como una inyección intramuscular o subcutánea una vez por mes.

Dosis inicial: Puede haber diferentes regímenes posológicos para la PPC, pero la dosificación deberá comenzar con la dosis más baja posible. La dosis inicial recomendada de Acetato de Leuprolida para Suspensión Depot es de 0,3 mg/kg durante 4 semanas (mínimo de 7,5 mg) administrada por vía intramuscular o subcutánea. La dosis inicial estará determinada por el peso del niño según se indica en la tabla a continuación:

Peso del niño	Dosis efectiva	Dosis total
≤ 25 kg	3,75 mg x 2; 7,5* mg x 1	7,5 mg
> 25 a 37,5 kg	3,75 mg x 3; 11,25* mg x 1	11,25 mg
> 37,5 kg	3,75 mg x 4; 15 mg* x 1	15 mg

* Concentración no disponible en todos los mercados. Nota: Cuando se necesiten dos inyecciones para obtener la dosis total deseada, ésta deben administrarse al mismo tiempo.

Dosis de mantenimiento: La primera dosis que produzca supresión hormonal adecuada, probablemente se pueda mantener por la duración del tratamiento en la mayoría de los niños. Sin embargo, no hay datos suficientes para proporcionar una guía de ajuste de dosis debido a que los pacientes cambian a categorías superiores de peso después de comenzar el tratamiento a edades muy jóvenes y dosis bajas. Se recomienda verificar la adecuada supresión hormonal en los pacientes cuyo peso haya aumentado significativamente durante el tratamiento. Si no se logra la supresión clínica y hormonal adecuada, la dosis deberá aumentarse a 11,25 o 15 mg en la siguiente inyección mensual hasta alcanzar la supresión adecuada. Una dosis efectiva será considerada como la dosis de mantenimiento.

Instrucciones de Administración

Las microesferas liofilizadas deben ser reconstituidas y administradas mensualmente como una única inyección intramuscular o subcutánea de acuerdo con las siguientes instrucciones.

1. Empleando una jeringa con aguja calibre 22 (Lupron Depot 7,5 mg), extraer 1 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

Dra. María Alejandra Bianc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Tel: 54 11 4229 4366
Fax: 54 11 4229 4366





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 hipoprogénico 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 Leuprolida. 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.

Hombres - 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.

Han sido reportados hiperglucemia y un riesgo elevado de desarrollar Diabetes, en hombres recibiendo agonistas LHRH. La hiperglucemia puede representar el desarrollo de Diabetes Mellitus o agravamiento del control de glucemia en pacientes con diabetes. El nivel de glucemia y/o hemoglobina glicosilada (HbA1c) debe monitorearse periódicamente en pacientes que reciben agonistas LHRH y seguir las prácticas habituales de tratamiento para hiperglucemia o diabetes.

Un elevado riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco y ataque cerebral han sido reportados en asociación con el uso de agonistas LHRH en hombres. El riesgo impresiona ser bajo basado en los OR (Odds ratios) reportados y debe ser evaluado cuidadosamente junto a los factores de riesgo cardiovascular cuando se opte por un tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben agonistas LHRH deben ser monitoreados para síntomas y signos sugestivos de desarrollar una enfermedad cardiovascular y deben tener un seguimiento de acuerdo a la práctica clínica habitual.

Efecto sobre el intervalo QT/QTc: Se ha observado una prolongación del QT durante la terapia a largo plazo con privación de andrógenos. El médico debe considerar si los beneficios de una terapia con privación de andrógenos son mayores a los potenciales riesgos en pacientes con Síndrome de QT prolongado congénito, anomalías electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, pacientes tomando medicación antiarrítmica clase IA (por ejemplo: quinidina, procainamida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol).

Pruebas de laboratorio: Deberá controlarse la respuesta al Acetato de Leuprolida mediante dosajes de los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron sobre los basales durante la primera semana, disminuyendo posteriormente hasta los niveles basales o por debajo hacia el final de la segunda semana de tratamiento. Se alcanzaron niveles de castración en 2 a 4 semanas y una vez obtenidos se mantuvieron mientras los pacientes continuaron recibiendo sus inyecciones puntualmente.

Niños: El incumplimiento del tratamiento o una dosificación inadecuada podrían derivar en un control inadecuado del proceso puberal. Las consecuencias de un control deficiente incluyen la reaparición de los signos puberales, tales como menstruación, desarrollo mamario y crecimiento testicular. Se desconocen las consecuencias a largo plazo del control inadecuado de la secreción de esteroides gonadales, pero éstas podrían incluir un mayor compromiso de la estatura a edad adulta.

Pruebas de laboratorio: La respuesta al Acetato de Leuprolida deberá controlarse 1-2 meses después del comienzo del tratamiento con una prueba de estimulación con GnRH y niveles de esteroides sexuales. La medición de la edad ósea para evaluar el progreso debe ser realizada cada 6-12 meses. Si la dosis es inadecuada, los esteroides sexuales pueden aumentar o exceder los niveles prepuberales. Una vez que la dosis terapéutica ha sido establecida, los niveles de esteroides sexuales y de gonadotropinas declinarán a niveles prepuberales.

Carcinogenicidad - Mutagenicidad - Teratogénesis - Daño a la Fertilidad: Se ha tratado a pacientes con Acetato de Leuprolida durante un período 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 utilizando Lupron Depot en sistemas bacterianos y células de mamíferos. Dichos estudios no demostraron evidencia de potencial mutagénico. El Acetato de Leuprolida puede reducir la fertilidad masculina y femenina. La administración de Acetato de

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Plantilla Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1831EUE, Ing. Allan Florencio Varola, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Fax: 54 11 4229 4366





Leuprolida a ratas machos y hembras a una dosis de 0,024, 0,24 y 2,4 mg/kg mensualmente durante 3 meses (tan bajo como 1/300 de la dosis mensual estimada para humanos) causó atrofia de los órganos reproductivos y supresión de la función reproductiva. Los estudios clínicos y farmacológicos con Acetato de Leuprolida y análogos similares han demostrado una completa reversibilidad de la supresión de la fertilidad cuando se interrumpió el fármaco después de una administración continua por períodos de hasta 24 semanas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios de interacción farmacocinética droga-droga con Acetato de Leuprolida en suspensión depot. Sin embargo, debido a que el Acetato de Leuprolida es un péptido principalmente degradado por la peptidasa y no por las enzimas del citocromo P-450 según estudios específicos, y a que la droga se liga sólo en un 46% a las proteínas plasmáticas, no sería dable esperar que se produzcan interacciones farmacológicas.

Interacciones entre fármacos/análisis de laboratorio: La administración de Acetato de Leuprolida Depot a mujeres provocó una supresión del sistema hipofiso-gonadal. La función normal habitualmente se restablece dentro de los 3 meses de la suspensión del tratamiento con LUPRON Depot. Por lo tanto, los resultados de los análisis diagnósticos de la función hipofisaria gonadotrófica y gonadal realizados durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la suspensión del Acetato de Leuprolida Depot pueden llevar a interpretaciones falsas.

REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes eventos adversos comúnmente están asociados con las acciones farmacológicas del Acetato de Leuprolida sobre la esteroidogénesis:

Hombres:

Neoplasia benigna, maligna y no especificada (incluyendo quistes y pólipos): exacerbación del tumor de próstata, agravamiento 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.

Niños:

Trastornos psiquiátricos: labilidad afectiva

Trastornos del sistema nervioso: cefalea

Trastornos vasculares: vasodilatación

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: acné/seborrea, erupción cutánea incluido eritema multiforme

Trastornos del aparato reproductor y mamas: hemorragia vaginal, flujo vaginal, vaginitis

Trastornos generales y en el sitio de la administración: dolor, reacciones en el sitio de la inyección incluido absceso

Experiencia clínica y post-comercialización: Las siguientes secciones presentan los eventos adversos observados en estudios clínicos o en la experiencia después de la comercialización.

Hombres - 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

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7969
B1191EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel. 54 11 4229 4366



Abbott



0455

CCDS 03671012 - Rev Nov2012



que no se observó la RAM en esa categoría en particular.

Tabla 1: Cáncer de Próstata

		3,75 mg, 7,5 mg (M85-097, n = 56)	Post Comercialización
Clase de sistema orgánico	Término preferido	Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección		Desconocido
	Rinitis	Común	
	Infección urinaria		Desconocido
	Faringitis		Desconocido
	Neumonía		Desconocido
Tumores benignos, malignos y no especificados (incl. quistes y pólipos)	Neoplasia	Común	
	Cáncer de piel		Desconocido
Trastornos del sistema hemolinfático	Anemia		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		Desconocido
	Hiperglucemia	Común	
	Hipoglucemia		Desconocido
	Deshidratación		Desconocido
	Hiperlipidemia		Desconocido
	Hiperfosfatemia		Desconocido
	Hipoproteinemia		Desconocido
	Aumento anormal de peso	Común	
Trastornos psiquiátricos	Distonias		Desconocido
	Nerviosismo		Desconocido
	Disminución de la libido	Común	
	Aumento de la libido		Desconocido
	Insomnio	Común	Desconocido
	Trastornos del sueño		Desconocido
	Depresión	Común	Desconocido
	Ansiedad		Desconocido
	Delirio		Desconocido
	Ideas suicidas		Desconocido
	Intento de suicidio		Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Mareos		Desconocido
	Cefalea		Desconocido
	Parestesia	Común	Desconocido
	Letargo		Desconocido
	Somnolencia	Común	
	Trastornos de la memoria		Desconocido
	Disgeusia		Desconocido
	Hipoestesia		Desconocido
	Síncope		Desconocido
	Neuropatía periférica		Desconocido
	Accidente cerebrovascular		Desconocido
	Pérdida del conocimiento		Desconocido
	Ataque isquémico transitorio		Desconocido
	Parálisis		Desconocido
	Neuromiopatía		Desconocido
	Convulsiones		Desconocido
	Trastornos oculares	Visión borrosa	
Trastornos oculares			Desconocido
Deterioro visual			Desconocido
Ambliopía			Desconocido
Xerofalmia			Desconocido
Trastornos del oído y laberinto	Otalgia	Común	
	Tinnitus		Desconocido
	Trastornos auditivos		Desconocido
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva		Desconocido

Mariela

Dra. María Alejandra Bianc
 Co-Directora Técnica

Abbott Laboratorios Argentina S.A.

Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1691EJE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Mónica Yoshida

Dra. Mónica Yoshida
 Directora Técnica

Abbott Laboratorios Argentina S.A.

Tel: 54 11 4229 4366





CCDS 03671012 - Rev Nov2012

04/03/12

Clase de sistema orgánico	Término preferido	3,75 mg, 7,5 mg (M85-097, n = 56) Frecuencia	Post Comercialización Frecuencia
	Arritmia	Común	Desconocido
	Infarto de miocardio		Desconocido
	Angina de pecho	Común	Desconocido
	Extrasístole ventricular	Común	
	Taquicardia		Desconocido
	Bradicardia		Desconocido
Trastornos vasculares	Vasodilatación	Muy común	
	Angiopatia	Común	
	Linfedema		Desconocido
	Hipertensión		Desconocido
	Flebitis		Desconocido
	Trombosis		Desconocido
	Hipotensión		Desconocido
Várices venosas		Desconocido	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frote pleural		Desconocido
	Fibrosis pulmonar		Desconocido
	Epistaxis		Desconocido
	Disnea	Común	Desconocido
	Hemoptisie	Común	Desconocido
	Enfisema	Común	
	Tos		Desconocido
	Derrame pleural		Desconocido
	Infiltración pulmonar		Desconocido
	Trastorno respiratorio		Desconocido
	Congestión sinusal		Desconocido
	Embolia pulmonar		Desconocido
	Enfermedad Pulmonar Intersticial		Desconocido
	Trastornos gastrointestinales	Constipación	
Náuseas		Común	Desconocido
Vómitos			Desconocido
Náuseas y vómitos		Común	
Hemorragia gastrointestinal			Desconocido
Distensión abdominal			Desconocido
Diarrea		Común	Desconocido
Disfagia			Desconocido
Xerostomía			Desconocido
Úlcera duodenal			Desconocido
Trastorno gastrointestinal			Desconocido
Úlcera péptica			Desconocido
Pólipo rectal			Desconocido
Trastornos hepatobiliares	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		Desconocido
	Reacción de fotosensibilidad		Desconocido
	Urticaria		Desconocido
	Hiperhidrosis	Muy común	
	Dermatitis		Desconocido
	Crecimiento anormal del vello		Desconocido
	Trastorno capilar	Común	
	Prurito		Desconocido
	Trastorno de la pigmentación		Desconocido
Lesión cutánea		Desconocido	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo	Común	
	Mialgia	Común	Desconocido
	Tumefacción ósea		Desconocido
	Artropatía		Desconocido

M. Blanca

Dra. María Alejandra Blanca
 Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1891EUE Ing. Allan Florencio Varela, Bs. As. Argentina

M. Yoshida

Dra. Mónica Yoshida
 Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Fax: 54 11 4229 4366





CCDS 03671012 - Rev Nov2012

Clase de sistema orgánico	Término preferido	3,75 mg, 7,5 mg (M85-097, n = 56) Frecuencia	Post Comercialización Frecuencia
	Artralgia	Común	Desconocido
	Espondilitis anquilosante		Desconocido
	Tenosinovitis		Desconocido
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria		Desconocido
	Disuria	Común	
	Polaquiuuria	Común	Desconocido
	Urgencia miccional		Desconocido
	Hematuria	Común	Desconocido
	Espasmo vesical		Desconocido
	Trastorno de las vías urinarias		Desconocido
Trastornos del aparato reproductor y mamas	Obstrucción de las vías urinarias		Desconocido
	Ginecomastia	Común	Desconocido
	Hiperestesia mamaria		Desconocido
	Disfunción eréctil	Común	
	Atrofia testicular	Común	Desconocido
	Dolor testicular		Desconocido
	Agrandamiento mamario	Común	
	Mastodinia		Desconocido
	Trastorno testicular		Desconocido
	Inflamación del pene		Desconocido
	Trastorno peniano		Desconocido
	Dolor prostático		Desconocido
Trastornos generales y en el sitio de administración	Dolor	Común	Desconocido
	Dolor torácico	Común	
	Edema		Desconocido
	Edema periférico	Muy común	
	Astenia	Común	Desconocido
	Pirexia		Desconocido
	Reacción en el sitio de la inyección		Desconocido
	Inflamación en el sitio de la inyección		Desconocido
	Dolor en el sitio de la inyección	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		Desconocido
Estudios complementarios	Inflamación		Desconocido
	Fibrosis pélvica		Desconocido
	Elevación de la urea en sangre		Desconocido
	Elevación de uricemia	Común	Desconocido
	Elevación de creatinemia		Desconocido
	Elevación de calcemia	Común	Desconocido
	Elevación de fosfatasa alcalina en sangre	Común	
	Elevación de lactato deshidrogenasa en sangre	Muy común	
	Elevación de aspartato aminotransferasa/AST	Muy común	
	Electrocardiograma anormal		Desconocido
	Signos ECG de isquemia miocárdica		Desconocido
	Pruebas de la función hepática anormal		Desconocido
	Disminución de plaquetas		Desconocido
	Disminución de potasemia		Desconocido
	Elevación del recuento de leucocitos		Desconocido
	Disminución del recuento de leucocitos		Desconocido
	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	
Elevación de trigliceridemia		Desconocido	

Maria Alejandra Bianchi

Dra. María Alejandra Bianchi
 Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7969
 B1891EUE, Ing. Alan Forerocio Varela, Bs. As. Argentina

Mónica Foshida

Dra. Mónica Foshida
 Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
 Tel: 54 11 4229 4366



0455



Clase de sistema orgánico	Término preferido	3,75 mg, 7,5 mg (M85-097, n = 56)	Post Comercialización
	Elevación de bilirrubinemia	Frecuencia	Frecuencia
			Desconocido
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos	Fractura de columna		Desconocido

Niños: La Tabla 2 presenta las RAM y 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 PPC y de la experiencia post-comercialización. Un espacio en blanco indica que no se observó la RAM en esa categoría en particular.

Tabla 2: Pubertad Precoz Central

Clase de sistema orgánico	Término preferido	PPC (3,75; 7,5; 11,25; 15; P90-053, M90-516, n=421)	Post Comercialización
Infecciones e infestaciones	Infección urinaria	Infrecuente	Desconocido
	Rinitis	Infrecuente	
	Infección urinaria		Desconocido
	Gripe	Infrecuente	
	Faringitis	Infrecuente	Desconocido
	Neumonía		Desconocido
	Sinusitis	Infrecuente	
Tumores benignos, malignos y no especificados (incl. quistes y pólipos)	Neoplasia de cuello del útero	Infrecuente	
	Cáncer de piel		Desconocido
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Infrecuente	
	Reacción anafiláctica		Desconocido
Trastornos endocrinos	Pubertad precoz	Infrecuente	
	Bocio	Infrecuente	Desconocido
	Apoplejía hipofisaria		Desconocido
Trastornos metabólicos y nutricionales	Retardo del crecimiento	Común	
	Aumento anormal de peso	Común	
	Diabetes mellitus		Desconocido
	Aumento del apetito	Infrecuente	Desconocido
	Hipoglucemia		Desconocido
	Deshidratación		Desconocido
	Hiperlipidemia		Desconocido
	Hiperfosfatemia		Desconocido
Hipoproteinemia		Desconocido	
Trastornos psiquiátricos	Labilidad afectiva	Común	
	Distonias		Desconocido
	Nerviosismo	Infrecuente	Desconocido
	Aumento de la libido		Desconocido
	Insomnio		Desconocido
	Trastornos del sueño		Desconocido
	Depresión	Infrecuente	Desconocido
	Ansiedad		Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Delirio		Desconocido
	Mareos		Desconocido
	Cefalea	Común	Desconocido
	Parestesia		Desconocido
	Letargo		Desconocido
	Somnolencia	Infrecuente	
	Trastornos de la memoria		Desconocido
	Disgeusia		Desconocido
	Hipoestesia		Desconocido
	Síncope	Infrecuente	Desconocido
	Hiperquinesia	Infrecuente	
	Neuropatía periférica		Desconocido
	Accidente cerebrovascular		Desconocido
	Pérdida del conocimiento		Desconocido
	Parálisis		Desconocido
Neuromiopatía		Desconocido	
Trastornos oftalmológicos	Convulsiones		Desconocido
	Visión borrosa		Desconocido

Maria Blanc
 Dra. María Alejandra Blanc
 Co-Directora Técnica

Mónica Yoshida
 Dra. Mónica Yoshida
 Directora Técnica



0455

CCDS 03671012 - Rev Nov 2012

Clase de sistema orgánico	Término preferido	PPC (3,75; 7,5; 11,25; 15; P90-053, M90-518, n=421)	Post Comercialización
		Frecuencia	Frecuencia
	Trastornos oculares		Desconocido
	Deterioro visual		Desconocido
	Ambliopía		Desconocido
	Xeroftalmía		Desconocido
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus		Desconocido
	Hipoacusia		Desconocido
Trastornos cardíacos	Taquicardia		Desconocido
	Bradicardia	Infrecuente	Desconocido
Trastornos vasculares	Vasodilatación	Común	
	Linfedema		Desconocido
	Hipertensión	Infrecuente	Desconocido
	Trombosis		Desconocido
	Hipotensión		Desconocido
	Hipertensión		Desconocido
	Trastorno vascular periférico	Infrecuente	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	Infrecuente	Desconocido
	Disnea		Desconocido
	Tos		Desconocido
	Asma	Infrecuente	
	Trastorno respiratorio		Desconocido
Trastornos gastrointestinales	Congestión sinusal		Desconocido
	Constipación	Infrecuente	Desconocido
	Náuseas		Desconocido
	Vómitos		Desconocido
	Náuseas y vómitos	Infrecuente	
	Hemorragia gastrointestinal		Desconocido
	Distensión abdominal		Desconocido
	Dolor abdominal		Desconocido
	Diarrea		Desconocido
	Disfagia	Infrecuente	Desconocido
	Gingivitis	Infrecuente	
	Dispepsia	Infrecuente	
	Xerostomía		Desconocido
	Trastorno gastrointestinal		Desconocido
	Úlcera péptica		Desconocido
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Alopecia	Infrecuente	Desconocido
	Equimosis		Desconocido
	Acné	Común	
	Erupción cutánea	Común	Desconocido
	Sequedad de la piel		Desconocido
	Reacción de fotosensibilidad		Desconocido
	Urticaria		Desconocido
	Olor anormal de la piel	Común	
	Dermatitis		Desconocido
	Crecimiento anormal del vello		Desconocido
	Hirsutismo	Infrecuente	
	Trastorno capilar	Infrecuente	
	Prurito		Desconocido
	Trastorno ungueal	Infrecuente	
	Leucoderma	Infrecuente	
	Hipertrofia cutánea	Infrecuente	
	Púrpura	Infrecuente	
	Trastorno de la pigmentación		Desconocido
	Lesión cutánea		Desconocido
	Tuforescencia de calor		Desconocido
Episodios de rubor		Desconocido	
Hiperhidrosis		Desconocido	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Infrecuente	Desconocido
	Tumefacción ósea		Desconocido
	Artropatía	Infrecuente	Desconocido
	Miopatía	Infrecuente	

Marija Blanc
 Dra. María Alejandra Blanc
 Co-Directora Técnica

Abbott Laboratorios Argentina S.A.
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B-189 EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Mónica Yoshida
 Dra. Mónica Yoshida
 Directora Técnica

Abbott Laboratorios Argentina S.A.
 Tel 54 11 4229 4366





Clase de sistema orgánico	Término preferido	PPC (3,75; 7,5; 11,25; 15; P90-053, M90-516, n=421)	Post Comercialización
	Artralgia	Infrecuente	Frecuencia
	Tenosinovitis		Desconocido
	Incontinencia urinaria	Infrecuente	Desconocido
Trastornos renales y urinarios	Polequuria		Desconocido
	Urgencia miccional		Desconocido
	Hematuria		Desconocido
	Ginecomastia	Común	Desconocido
Trastornos del aparato reproductor y mamas	Vaginitis	Común	
	Hiperestesia mamaria		Desconocido
	Atrofia testicular		Desconocido
	Hemorragia vaginal	Infrecuente	Desconocido
	Trastorno del cuello uterino	Infrecuente	
	Dismenorrea	Infrecuente	
	Trastorno menstrual	Infrecuente	Desconocido
	Agrandamiento mamario	Infrecuente	
	Flujo vaginal	Infrecuente	
	Mastodinia	Infrecuente	Desconocido
	Metrorragia		Desconocido
	Trastorno testicular		Desconocido
	Feminización adquirida	Infrecuente	
	Dolor prostático		Desconocido
Trastornos generales y en el sitio de administración	Dolor	Común	Desconocido
	Edema		Desconocido
	Dolor torácico		Desconocido
	Edema periférico	Infrecuente	
	Astenia		Desconocido
	Pirexia	Infrecuente	Desconocido
	Reacción en el sitio de la inyección	Común	Desconocido
	Inflamación en el sitio de la inyección		Desconocido
	Dolor en el sitio de la inyección		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
	Hipertrofia	Infrecuente	
	Escalofríos		Desconocido
	Nódulo		Desconocido
	Sed		Desconocido
	Condición agravada	Infrecuente	
	Incremento de peso		Desconocido
	Elevación de la urea en sangre		Desconocido
Estudios complementarios	Elevación de uricemia		Desconocido
	Elevación de creatinemia		Desconocido
	Anticuerpo antinuclear positivo	Infrecuente	
	Eritrosedimentación elevada	Infrecuente	
	Pruebas de la función hepática anormal		Desconocido
	Elevación del recuento de glóbulos blancos		Desconocido
	Soplo cardíaco		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. No hay evidencia hasta el presente de que haya una correspondencia clínica de los hallazgos en animales. En los primeros ensayos clínicos efectuados con dosis subcutáneas diarias de 20 mg/día de Acetato de Leuprolida en pacientes con cáncer prostático durante 2 años, no se observó diferencia en cuanto a las reacciones adversas, con los que recibieron la dosis de 1 mg/día. Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con alguno de los siguientes Centros de Toxicología del país, entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247.

Dra. María Alejandra Blanc
 Co-Directora Técnica

Dra. Mónica Yoshida
 Directora Técnica





- 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) 4981-5452/6001/6004/6034/6046.

PRESENTACION

Lupron Depot 7.5 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 ml de diluyente, Lupron Depot se administra como una única inyección mensual.

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 Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240 - Piso 13- (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Directora Técnica: Mónica Elizabeth Yoshida - Farmacéutica

Fecha de última revisión: Noviembre 2012 - Aprobado por Disposición

Dra. María Alejandra Blanc
Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Mónica Yoshida
Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Tel. 54 11 4229 4366

