



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

DISPOSICIÓN Nº 1899

BUENOS AIRES, 16 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003934-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ERIOCHEM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN Nº 1899

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 1899

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM y nombre/s genérico/s: ACETATO DE LEUPROLIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por ERIOCHEM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

DISPOSICIÓN Nº 1 8 9 9

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-003934-10-9

DISPOSICIÓN Nº: **1 8 9 9**

[Handwritten marks]

[Handwritten signature]
DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

1 8 9 9

Nombre comercial: ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM.

Nombre/s genérico/s: ACETATO DE LEUPROLIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 12 KM 452, COLONIA AVELLANEDA, PARANA,
PROVINCIA DE ENTRE RIOS (ERIOCHEM S.A) - ESTADOS UNIDOS 5105, EL
TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (MR
PHARMA SA.) - CHIVILCOY 304 ESQUINA BOGOTA 3921/25 DE LA CIUDAD
AUTONOMA DE BUENOS AIRES (INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L02AE.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE ANEMIA DEBIDO A LEIOMIOMAS
UTERINOS: LA LEUPROLIDA ADMINISTRADA JUNTO A UN TRATAMIENTO CON
SUPLEMENTO DE HIERRO, ESTA INDICADA PARA LA MEJORA HEMATOLOGICA,
PREVIA A CIRUGIAS, EN PACIENTES CON ANEMIA CAUSADA POR LEIOMIOMAS



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

1899

UTERINOS (FIBROMAS). DEBIDO A QUE ALGUNOS PACIENTES RESPONDEN SOLO A LA TERAPIA CON SUPLEMENTOS DE HIERRO, ANTES DE INICIAR LA TERAPIA CON LEUPROLIDA, DEBE CONSIDERARSE UN PERIODO DE PRUEBA DE UN MES DE TRATAMIENTO CON HIERRO. SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SUPLEMENTO DE HIERRO ES INADECUADA DEBE AGREGARSE AL TRATAMIENTO LA LEUPROLIDA. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER DE PROSTATA AVANZADO, ESPECIALMENTE COMO UNA ALTERNATIVA A LA ORQUIECTOMIA O DE LA ADMINISTRACION DE ESTROGENOS. TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL MANEJO DE ENDOMETRIOSIS, INCLUYENDO ALIVIO DEL DOLOR Y REDUCCION DE LAS LESIONES ENDOMETRIOTICAS. TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC IDIOPATICA O NEUROGENICA) EN NIÑOS CON COMIENZO DE CARACTERISTICAS SEXUALES SECUNDARIAS ANTES DE LOS 8 AÑOS EN LAS NIÑAS Y ANTES DE LOS 9 AÑOS EN LOS NIÑOS. ANTES DE LA INICIACION DE LA TERAPIA CON LEUPROLIDA, EL DIAGNOSTICO CLINICO DEBER SER CONFIRMADO POR UNA RESPUESTA PREPUBERAL A UNA PRUEBA DE ESTIMULACION A GONADORELINA Y POR LA EDAD OSEA QUE ESTA AVANZADA POR LO MENOS 1 AÑO RESPECTO DE LA EDAD CRONOLOGICA. EL DIAGNOSTICO DE PPC DEBERIA SER CONFIRMADO ANTES DE LA INICIACION DEL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA POR LA MEDIDA DE ESTEROIDES SEXUALES SERICOS, MEDIDAS, PESO Y NIVELES DE GONADOTROFINA BASAL Y



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

1899

POR RESPUESTA A LAS PRUEBAS DE ESTIMULACION A GONADORELINA, IMAGENES DIAGNOSTICAS DE CEREBRO (INCLUYENDO PITUITARIA E HIPOTALAMO) Y REALIZACION DE EXAMENES ULTRASONICOS PELVICOS. ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA PARA PPC, ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE CONFIRMAR QUE EL PACIENTE ESTA DISPUESTO A CUMPLIR CON LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIS Y LA FRECUENCIA DE MONITOREO REQUERIDA POR EL MEDICO DURANTE LAS PRIMERAS 6 A 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO PARA ASEGURAR QUE LA SUPRESION DE LA FUNCION PITUITARIA GONADAL ES RAPIDA. TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO HORMONODEPENDIENTE EN LA MUJER PREMENOPAUSICA CUANDO SE NECESITA UNA SUPRESION DE LA FUNCION OVARICA.

Concentración/es: 3.75 MG de LEUPROLIDA ACETATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA:

Genérico/s: LEUPROLIDA ACETATO 3.75 MG.

Excipientes: GELATINA 0.65 MG, PLGA (COPOLIMERO DE ACIDO LACTICO /ACIDO GLICOLICO 75:25 MOL%) 33.1 MG, MANITOL 6.6 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE:

Excipientes: POLISORBATO 80 1.5 MG, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1.5 ML, CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 7.5 MG, MANITOL 75 MG.

Origen del producto: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA



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

1899

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF, AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA MAS 1 AMPOLLA CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22 G 1 1/2

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA, 1 AMPOLLA CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22 G 1 1/2

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L02AE.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER DE PROSTATA AVANZADO, ESPECIALMENTE COMO UNA ALTERNATIVA A LA ORQUIECTOMIA O DE LA ADMINISTRACION DE ESTROGENOS. TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC IDIOPATICA O NEUROGENICA) EN NIÑOS CON COMIENZO DE CARACTERISTICAS SEXUALES SECUNDARIAS ANTES DE LOS 8 AÑOS EN LAS NIÑAS Y ANTES DE LOS 9 AÑOS



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

1899

EN LOS NIÑOS. ANTES DE LA INICIACION DE LA TERAPIA CON LEUPROLIDA, EL DIAGNOSTICO CLINICO DEBER SER CONFIRMADO POR UNA RESPUESTA PREPUBERAL A UNA PRUEBA DE ESTIMULACION A GONADORELINA Y POR LA EDAD OSEA QUE ESTA AVANZADA POR LO MENOS 1 AÑO RESPECTO DE LA EDAD CRONOLOGICA. EL DIAGNOSTICO DE PPC DEBERIA SER CONFIRMADO ANTES DE LA INICIACION DEL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA POR LA MEDIDA DE ESTEROIDES SEXUALES SERICOS, MEDIDAS, PESO Y NIVELES DE GONADOTROFINA BASAL Y POR RESPUESTA A LAS PRUEBAS DE ESTIMULACION A GONADORELINA, IMAGENES DIAGNOSTICAS DE CEREBRO (INCLUYENDO PITUITARIA E HIPOTALAMO) Y REALIZACION DE EXAMENES ULTRASONICOS PELVICOS. ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA PARA PPC, ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE CONFIRMAR QUE EL PACIENTE ESTA DISPUESTO A CUMPLIR CON LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIS Y LA FRECUENCIA DE MONITOREO REQUERIDA POR EL MEDICO DURANTE LAS PRIMERAS 6 A 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO PARA ASEGURAR QUE LA SUPRESION DE LA FUNCION PITUITARIA GONADAL ES RAPIDA.

Concentración/es: 7.5 MG de LEUPROLIDA ACETATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEUPROLIDA ACETATO 7.5 MG.

Excipientes: GELATINA 1.3 MG, PLGA (COPOLIMERO DE ACIDO LACTICO /ACIDO GLICOLICO 75:25 MOL%) 66.2 MG, MANITOL 13.2 MG.

Origen del producto: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: SUBCUTÁNEA.



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

1899

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF, AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA MAS 1 AMPOLLA CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22 G 1 1/2

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA, 1 AMPOLLA CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22 G 1 1/2

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **1899**

[Handwritten signature]

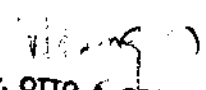
[Handwritten signature]
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº **1899**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003934-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1899**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por ERIOCHEM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM.

Nombre/s genérico/s: ACETATO DE LEUPROLIDA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 12 KM 452, COLONIA AVELLANEDA, PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS (ERIOCHEM S.A) - ESTADOS UNIDOS 5105, EL TRIANGULO, MALVINAS ARGENTINAS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (MR PHARMA SA.) - CHIVILCOY 304 ESQUINA BOGOTA 3921/25 DE LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO SA).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM.



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

Clasificación ATC: L02AE.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE ANEMIA DEBIDO A LEIOMIOMAS UTERINOS: LA LEUPROLIDA ADMINISTRADA JUNTO A UN TRATAMIENTO CON SUPLEMENTO DE HIERRO, ESTA INDICADA PARA LA MEJORA HEMATOLOGICA, PREVIA A CIRUGIAS, EN PACIENTES CON ANEMIA CAUSADA POR LEIOMIOMAS UTERINOS (FIBROMAS). DEBIDO A QUE ALGUNOS PACIENTES RESPONDEN SOLO A LA TERAPIA CON SUPLEMENTOS DE HIERRO, ANTES DE INICIAR LA TERAPIA CON LEUPROLIDA, DEBE CONSIDERARSE UN PERIODO DE PRUEBA DE UN MES DE TRATAMIENTO CON HIERRO. SI LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON SUPLEMENTO DE HIERRO ES INADECUADA DEBE AGREGARSE AL TRATAMIENTO LA LEUPROLIDA. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER DE PROSTATA AVANZADO, ESPECIALMENTE COMO UNA ALTERNATIVA A LA ORQUIECTOMIA O DE LA ADMINISTRACION DE ESTROGENOS. TRATAMIENTO DE ENDOMETRIOSIS: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL MANEJO DE ENDOMETRIOSIS, INCLUYENDO ALIVIO DEL DOLOR Y REDUCCION DE LAS LESIONES ENDOMETRIOTICAS. TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC IDIOPATICA O NEUROGENICA) EN NIÑOS CON COMIENZO DE CARACTERISTICAS SEXUALES SECUNDARIAS ANTES DE LOS 8 AÑOS EN LAS NIÑAS Y ANTES DE LOS 9 AÑOS EN LOS NIÑOS. ANTES DE LA INICIACION DE LA TERAPIA CON LEUPROLIDA, EL DIAGNOSTICO CLINICO DEBER SER CONFIRMADO POR UNA RESPUESTA PREPUBERAL A UNA PRUEBA DE

h



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

ESTIMULACION A GONADORELINA Y POR LA EDAD OSEA QUE ESTA AVANZADA POR LO MENOS 1 AÑO RESPECTO DE LA EDAD CRONOLOGICA. EL DIAGNOSTICO DE PPC DEBERIA SER CONFIRMADO ANTES DE LA INICIACION DEL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA POR LA MEDIDA DE ESTEROIDES SEXUALES SERICOS, MEDIDAS, PESO Y NIVELES DE GONADOTROFINA BASAL Y POR RESPUESTA A LAS PRUEBAS DE ESTIMULACION A GONADORELINA, IMAGENES DIAGNOSTICAS DE CEREBRO (INCLUYENDO PITUITARIA E HIPOTALAMO) Y REALIZACION DE EXAMENES ULTRASONICOS PELVICOS. ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA PARA PPC, ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE CONFIRMAR QUE EL PACIENTE ESTA DISPUESTO A CUMPLIR CON LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIS Y LA FRECUENCIA DE MONITOREO REQUERIDA POR EL MEDICO DURANTE LAS PRIMERAS 6 A 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO PARA ASEGURAR QUE LA SUPRESION DE LA FUNCION PITUITARIA GONADAL ES RAPIDA. TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO HORMONODEPENDIENTE EN LA MUJER PREMENOPAUSICA CUANDO SE NECESITA UNA SUPRESION DE LA FUNCION OVARICA.

Concentración/es: 3.75 MG de LEUPROLIDA ACETATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

FRASCO AMPOLLA:

Genérico/s: LEUPROLIDA ACETATO 3.75 MG.

Excipientes: GELATINA 0.65 MG, PLGA (COPOLIMERO DE ACIDO LACTICO /ACIDO GLICOLICO 75:25 MOL%) 33.1 MG, MANITOL 6.6 MG.

AMPOLLA DE SOLVENTE:





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

Excipientes: POLISORBATO 80 1.5 MG, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1.5 ML,
CARBOXIMETILCELULOSA SODICA 7.5 MG, MANITOL 75 MG.

Origen del producto: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON
TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF, AMPOLLA DE VIDRIO
INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA MAS 1 AMPOLLA
CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22 G 1 1/2

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA,
1 AMPOLLA CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22
G 1 1/2

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM.

Clasificación ATC: L02AE.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PROSTATA: LA
LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO PALIATIVO DEL CANCER
DE PROSTATA AVANZADO, ESPECIALMENTE COMO UNA ALTERNATIVA A LA
ORQUIECTOMIA O DE LA ADMINISTRACION DE ESTROGENOS. TRATAMIENTO DE

7



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

LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL: LA LEUPROLIDA ESTA INDICADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA PUBERTAD PRECOZ CENTRAL (PPC IDIOPATICA O NEUROGENICA) EN NIÑOS CON COMIENZO DE CARACTERISTICAS SEXUALES SECUNDARIAS ANTES DE LOS 8 AÑOS EN LAS NIÑAS Y ANTES DE LOS 9 AÑOS EN LOS NIÑOS. ANTES DE LA INICIACION DE LA TERAPIA CON LEUPROLIDA, EL DIAGNOSTICO CLINICO DEBER SER CONFIRMADO POR UNA RESPUESTA PREPUBERAL A UNA PRUEBA DE ESTIMULACION A GONADORELINA Y POR LA EDAD OSEA QUE ESTA AVANZADA POR LO MENOS 1 AÑO RESPECTO DE LA EDAD CRONOLOGICA. EL DIAGNOSTICO DE PPC DEBERIA SER CONFIRMADO ANTES DE LA INICIACION DEL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA POR LA MEDIDA DE ESTEROIDES SEXUALES SERICOS, MEDIDAS, PESO Y NIVELES DE GONADOTROFINA BASAL Y POR RESPUESTA A LAS PRUEBAS DE ESTIMULACION A GONADORELINA, IMAGENES DIAGNOSTICAS DE CEREBRO (INCLUYENDO PITUITARIA E HIPOTALAMO) Y REALIZACION DE EXAMENES ULTRASONICOS PELVICOS. ANTES DE COMENZAR EL TRATAMIENTO CON LEUPROLIDA PARA PPC, ES ESPECIALMENTE IMPORTANTE CONFIRMAR QUE EL PACIENTE ESTA DISPUESTO A CUMPLIR CON LOS REQUERIMIENTOS DE DOSIS Y LA FRECUENCIA DE MONITOREO REQUERIDA POR EL MEDICO DURANTE LAS PRIMERAS 6 A 8 SEMANAS DE TRATAMIENTO PARA ASEGURAR QUE LA SUPRESION DE LA FUNCION PITUITARIA GONADAL ES RAPIDA.

Concentración/es: 7.5 MG de LEUPROLIDA ACETATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LEUPROLIDA ACETATO 7.5 MG.



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

Excipientes: GELATINA 1.3 MG, PLGA (COPOLIMERO DE ACIDO LACTICO /ACIDO GLICOLICO 75:25 MOL%) 66.2 MG, MANITOL 13.2 MG.

Origen del producto: SINTETICO O SEMISINTETICO.

Vía/s de administración: SUBCUTÁNEA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALUMNIO Y TAPA FLIP OFF, AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA MAS 1 AMPOLLA CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22 G 1 1/2

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA, 1 AMPOLLA CONTIENDO DISOLVENTE, 1 JERINGA DESCARTABLE Y 2 AGUJAS 22 G 1 1/2

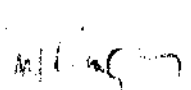
Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR; hasta: 25 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a ERIOCHEM S.A. el Certificado N° **56164**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **16 MAR 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1899**


Dr. OTTO A. ÖRSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1899



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM

ACETATO DE LEUPROLIDA

Polvo liofilizado para inyectable 3,75 mg.

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA: acetato de leuprolida 3,75 mg, gelatina 0,65 mg, PLGA* 33,10 mg, manitol 6,60 mg.

* PLGA: copolímero de DL-ácido láctico/ácido glicólico (75:25 mol %)

Disolvente: carboximetilcelulosa sódica, manitol, polisorbato 80, agua para inyectables, c.s.p. 1,5 ml.

POSOLOGÍA: ver prospecto interior.

CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C. PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido: x 1 vial con 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22G1 ½.


EMAMS, Certificado N°


Elaborado por ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452. (3107) Colonia Avellaneda. Dpto Paraná., Entre Ríos, Argentina.

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Dra. en Química.

Lote:

Vto:

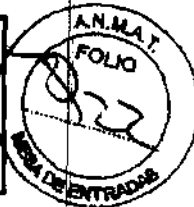

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899



ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM

ACETATO DE LEUPROLIDA

Polvo liofilizado para inyectable 7,5 mg.

Venta bajo receta

Industria Argentina

FORMULA: acetato de leuprolida 7,50 mg, gelatina 1,30 mg, PLGA* 66,20 mg, manitol 13,20 mg.

* PLGA: copolímero de DL-ácido láctico/ácido glicólico (75:25 mol%)

Disolvente: carboximetilcelulosa sódica, manitol, polisorbato 80, agua para inyectables c.s.p. 1,5 ml.

POSOLOGÍA: ver prospecto interior.

CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C. PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Contenido: x 1 vial con 1 ampolla de disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22G1 ½.


EMAMS, Certificado N°

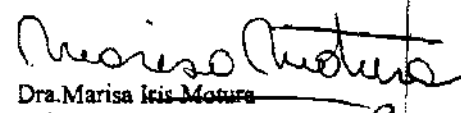
Elaborado por ERIOCHEM S.A., Ruta Nacional 12, km 452 (3107), Colonia Avellaneda. Dpto Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Dra. en Química.

Lote:

Vto:


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

1899
ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. N° 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM 3,75 mg

ACETATO DE LEUPROLIDA

Polvo liofilizado para inyectable 3,75 mg.

Fórmula: Acetato de Leuprolida 3,75 mg, excipientes c.s.p. 44,1 mg.

**CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C. PROTEGER DE LA LUZ. NO
CONGELAR**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

EMAMS, Cert. N°

Lote:

Vto:

DT: Marisa I. Motura, Fca. y Dra. En Química

ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM 7,5 mg

ACETATO DE LEUPROLIDA

Polvo liofilizado para inyectable 7,5 mg.

Fórmula: cada frasco ampolla contiene: Acetato de Leuprolida 7,5 mg, excipientes c.s.p. 88,2 mg.

**CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C. PROTEGER DE LA LUZ. NO
CONGELAR**


MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

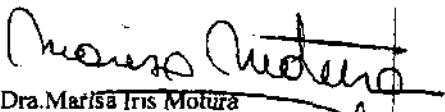
EMAMS, Cert. N°

Lote:

Vto:

DT: Marisa I. Motura, Fca. y Dra. En Química


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta Nac. Nº 12, Km 452, (3107) Colonia Avellaneda,
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979115
Fax.: ++ 54 343 4979136



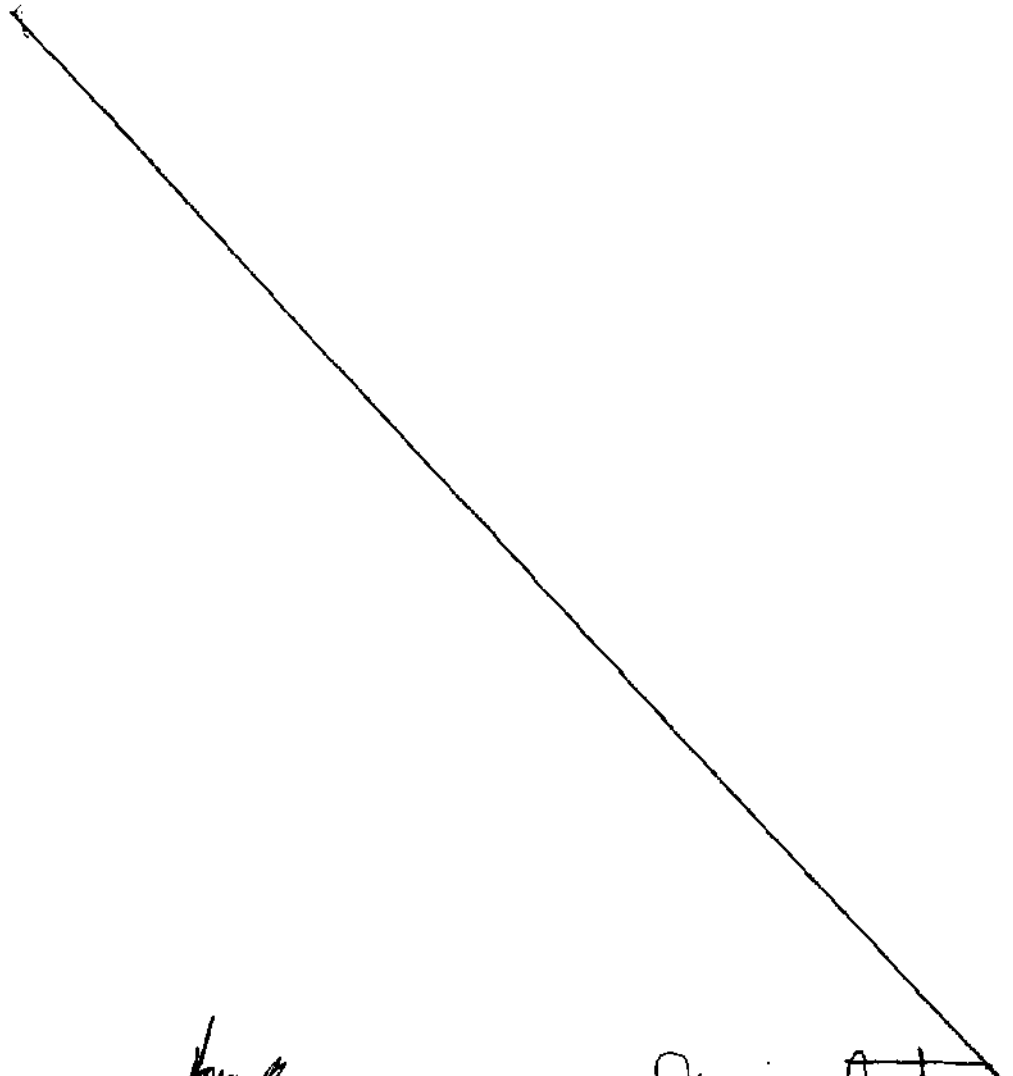
Disolvente de Acetato de Leuprolida Eriochem

1,5 ml

ERIOCHEM S.A.

Lote:

Vto:



[Signature]
Biq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

[Signature]
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia

Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax: ++ 54 343 4979136

**ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM****ACETATO DE LEUPROLIDA***Polvo liofilizado para inyectable 3,75 mg**Venta bajo receta**Industria Argentina***FORMULA cuali-cuantitativa:**Cada frasco ampolla de Acetato de Leuprolida Eriochem de
3,75 mg**Contiene:**

| | |
|-----------------------|----------|
| Acetato de leuprolida | 3,75 mg |
| Gelatina | 0,65 mg |
| PLGA* | 33,10 mg |
| Manitol | 6,60 mg |

* PLGA: copolímero de DL-ácido láctico/ácido glicólico (75:25 mol%)

Cada ampolla de disolvente contiene:

| | |
|-----------------------------|---------|
| Carboximetilcelulosa sódica | 7,5 mg |
| Manitol | 75,0 mg |
| Polisorbato 80 | 1,5 mg |
| Agua para inyección c.s.p. | 1,5 ml |

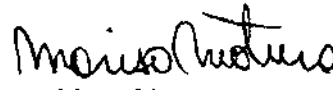
ACCION TERAPEUTICA: análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas.

Código ATC: LO2AE

INDICACIONES:

-Tratamiento de anemia debido a leiomiomas uterinos: la leuprolida administrada junto a un tratamiento con suplemento de hierro, está indicada para la mejora hematológica, previa a cirugías, en pacientes con anemia causada por leiomiomas uterinos (fibromas). Debido a que algunos pacientes responden solo a la terapia con suplementos de hierro, antes de iniciar la terapia con leuprolida, debe considerarse un período de prueba de 1 mes de tratamiento con hierro. Si la respuesta al tratamiento con suplemento de hierro es inadecuada debe agregarse al tratamiento la leuprolida.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motera
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

-Tratamiento del carcinoma de próstata: la leuprolida está indicada para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado, especialmente como una alternativa a la orquiectomía o de la administración de estrógenos.

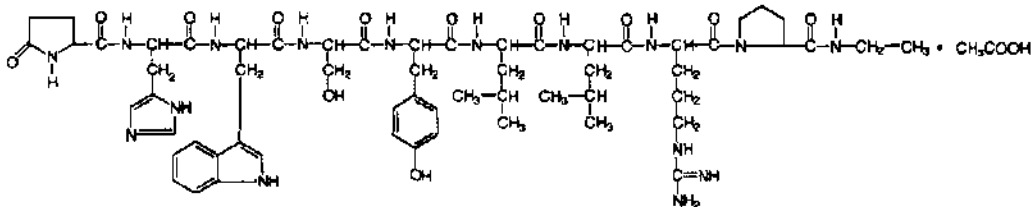
-Tratamiento de endometriosis: la leuprolida está indicada para el manejo de endometriosis, incluyendo alivio del dolor y reducción de las lesiones endometrióticas.

-Tratamiento de la pubertad precoz central: la leuprolida está indicada para el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC idiopática o neurogénica) en niños con comienzo de características sexuales secundarias antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. Antes de la iniciación de la terapia con leuprolida, el diagnóstico clínico debe ser confirmado por una respuesta prepuberal a una prueba de estimulación a gonadorelina y por la edad ósea que está avanzada por lo menos 1 año respecto de la edad cronológica. El diagnóstico de PPC debería ser confirmado antes de la iniciación del tratamiento con leuprolida por la medida de esteroides sexuales séricos, medidas, peso y niveles de gonadotropina basal y por respuesta a las pruebas de estimulación a gonadorelina, imágenes diagnósticas de cerebro (incluyendo pituitaria e hipotálamo) y realización de exámenes ultrasónicos pélvicos.

Antes de comenzar el tratamiento con leuprolida para PPC, es especialmente importante confirmar que el paciente está dispuesto a cumplir con los requerimientos de dosis y la frecuencia de monitoreo requerida por el médico durante las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento para asegurar que la supresión de la función pituitaria gonadal es rápida.

-Tratamiento del cáncer de mama metastático hormonodependiente en la mujer premenopáusica cuando se necesita una supresión de la función ovárica.

Fórmula:

**FARMACOLOGIA/FARMACOCINETICA:**

Nota: no se han realizado estudios farmacocinéticos del uso de leuprolida en niños.

Características físicoquímicas

Origen: análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, sintético

Peso molecular: leuprolida acetato 1269,48.

Mecanismo de acción/efecto

Semejante a lo que se produce naturalmente con la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), la administración inicial o intermitente de leuprolida simula la

Lucy
Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Motura
Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH) de la pituitaria anterior.

Carcinoma prostático: la liberación de LH y FSH desde la pituitaria anterior aumenta transitoriamente las concentraciones de testosterona y dehidrotestosterona en los hombres. De todos modos, la administración continua de leuprolida en el tratamiento del carcinoma de próstata suprime la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas, con una resultante disminución de las concentraciones de testosterona y una "castración médica".

Anemia debido a leiomiomas uterinos; endometriosis, y carcinoma de mama: la estimulación inicial de gonadotrofinas desde la pituitaria anterior es seguida por una supresión prolongada. La liberación de gonadotrofina desde la pituitaria anterior aumenta transitoriamente los niveles de estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas. No obstante la administración continua de leuprolida produce una disminución en la concentración de estradiol, estrona y progesterona a niveles postmenopáusicos. Como una consecuencia de la supresión de la función ovárica, tanto los tejidos endometriales normales como ectópicos, se vuelven inactivos y atróficos. Como resultado se produce amenorrea.

Pubertad precoz central: después de la estimulación inicial de gonadotrofinas y un incremento en la relación de desarrollo puberal, las concentraciones de testosterona y estradiol en niños y niñas disminuyen respectivamente a concentraciones prepuberales con la administración continua de dosis terapéuticas de leuprolida. Las concentraciones de gonadotrofina estimulada y basal, también se reducen a niveles prepuberales. Como resultado, se detiene la menstruación, disminuye el desarrollo de los órganos reproductivos y la velocidad de la edad ósea se aproxima a lo normal, mejorando la posibilidad de los niños de alcanzar la altura adulta pronosticada. La discontinuación de la terapia con leuprolida, retorna las gonadotrofinas a niveles puberales y reanuda la maduración natural.

Otras acciones/efectos:

La leuprolida produce algunos efectos androgénicos en las mujeres.

Absorción:

Se estima que la biodisponibilidad después de la inyección intramuscular de la formulación depot es de alrededor del 90%.

Distribución:

El volumen de distribución a estado estacionario en los hombres luego de una dosis intravenosa única en voluntarios masculinos sanos, fue de 27 l.

Unión a proteínas:


Moderada (46%).


Biotransformación

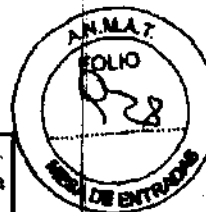
Metabolizada a péptidos inactivos más pequeños, Metabolito I (una pentapeptidina), Metabolitos II y III (tripéptidos) y Metabolito IV (un dipéptido).

Vida media

Aproximadamente 3 hs luego de una dosis intravenosa de 1 mg en voluntarios masculinos sanos.


Bioq. María Eleja Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iñés Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Comienzo de la acción

Se produce un incremento transitorio de las concentraciones de testosterona y estradiol dentro de la primera semana de terapia, pero la declinación a niveles de castración y postmenopáusicos, se produce dentro de las 2 a 4 semanas.

Tiempo para alcanzar la concentración máxima

3,75 mg depot: 4 hs.

7,5 mg depot: 4 hs.

22,5 mg depot: 4 hs.

Concentración plasmática máxima:

3,75 mg depot: 4,6 a 10,2 ng/ml.

7,5 mg depot: 20 ng/ml.

22,5 mg depot: 48,9 ng/ml.

Tiempo para alcanzar el efecto máximo

Amenorrea: generalmente se produce después de 1 a 2 meses de terapia.

Duración de la acción

Sistema pituitario-gonadal: la función normal generalmente se restaura dentro de 4 a 12 semanas después de concluir con la terapia.

Amenorrea: el sangrado cíclico generalmente retorna dentro de los 60 a 90 días después de concluir con el tratamiento.

Eliminación

Menos del 5% de una dosis de 3,75 mg fue recuperada en la orina como droga sin metabolizar y como metabolito I.

Poblaciones especiales


No se han determinado las farmacocinéticas de la droga en pacientes con disfunciones hepáticas y renales.


Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios basados en la interacción farmacocinética droga-droga con ACETATO DE LEUPROLIDE. Sin embargo, debido a que el acetato de leuprolida es un péptido que se degrada principalmente por la peptidasa y no por las enzimas del citocromo P-450 como se demostró en estudios específicos, y la droga se une sólo en un 46% aproximadamente a las proteínas plasmáticas, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas.

ESTUDIOS CLÍNICOS**Endometriosis**

En estudios clínicos controlados, se demostró que Acetato de Leuprolide 3,75 mg administrado una vez al mes durante seis meses puede ser comparado con danazol 800 mg/al día al liberar los síntomas/signos clínicos de la endometriosis (dolor pélvico, dismenorrea, dispareunia, sensibilidad pélvica e induración) y al reducir el tamaño de los implantes del endometrio como se evidenció en la laparoscopia. La importancia clínica de la disminución de las lesiones del endometrio no se conocen en este momento, y además el


Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

estadio laparoscópico de la endometriosis no necesariamente se correlaciona con la severidad de los síntomas.

El Acetato de Leuprolide 3,75 mg una vez al mes indujo amenorrea en un 74% y un 98% de los pacientes luego del primer y segundo mes de tratamiento respectivamente. La mayoría de los pacientes restantes informaron sobre episodios de sangrado o pérdidas leves. En el primer, segundo y tercer mes luego del tratamiento, ciclos menstruales normales reaparecieron en un 7%, 71% y 95% de los pacientes, respectivamente, excluyendo aquellas que quedaron embarazadas.

Terapia de reemplazo hormonal


Dos estudios clínicos con tratamiento de 12 meses de duración indican que la terapia hormonal simultánea (acetato de noretindrona de 5 mg diarios) es efectiva al reducir de forma significativa la pérdida de la densidad mineral ósea asociada con ACETATO DE LEUPROLIDE, sin comprometer la eficacia del Acetato de Leuprolide de liberar a las pacientes de los síntomas de la endometriosis. (Todos los pacientes en estos estudios recibieron suplemento de calcio con 1000 mg de calcio elemental). Un estudio controlado, aleatorio y doble ciego incluyó 51 mujeres tratadas con ACETATO DE LEUPROLIDE sólo y 55 mujeres tratadas con Acetato de leuprolide más acetato de noretindrona 5 mg diarios. El segundo era un estudio abierto en el que 136 mujeres fueron tratadas con Acetato de Leuprolide más acetato de noretindrona 5 mg diarios. Este estudio confirmó la reducción en la pérdida de la densidad mineral ósea que se observó en el estudio controlado. Se mantuvo la supresión de las menstruaciones a lo largo del tratamiento en 84% y 73% de los pacientes que recibieron LD/N en el estudio controlado y en el estudio abierto, respectivamente. El tiempo medio para que las menstruaciones reinicien luego del tratamiento con LD/N fue de 8 semanas.

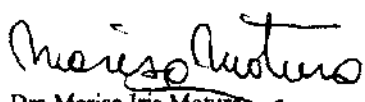
Leiomiomatosis uterina (Fibromas)

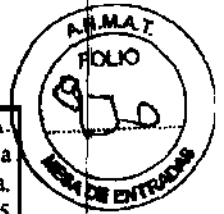
En ensayos clínicos controlados, la administración de Acetato de Leuprolide 3,75 mg durante un período de tres a seis meses demostró la reducción uterina y el volumen del fibroma, de este modo permite liberar los síntomas clínicos (agrandamiento abdominal, dolor pélvico y presión). El sangrado vaginal excesivo (menorragia y menometrorragia) disminuyó, lo que da como resultado una mejoría en los parámetros hematológicos.

En tres ensayos clínicos, el registro no se basó en el estado hematológico. El volumen uterino medio disminuyó un 41% y el volumen del mioma disminuyó un 37% en la última visita como se evidenció en el ultrasonido o resonancia magnética. Estos pacientes también experimentaron una disminución en los síntomas que incluyen un sangrado vaginal excesivo e incomodidad pélvica. El beneficio ocurrió a los tres meses de tratamiento, pero se observaron ganancias adicionales con tres meses adicionales de Acetato de Leuprolide 3,75 mg. El 95% de estas pacientes se volvieron amenorreicas con 61%, 25% y 4% que experimentaron amenorrea durante el primer, el segundo y el tercer mes respectivamente.

Se llevó a cabo un seguimiento luego del tratamiento a un porcentaje pequeño de pacientes de Acetato de Leuprolide 3,75 mg entre el 77% que demostraron una disminución $\geq 25\%$ en el volumen uterino durante la terapia. Las menstruaciones usualmente regresaron dentro de los dos meses del cese del tratamiento. El tiempo medio para regresar al tamaño uterino


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

pre tratamiento fue de 8.3 meses. Un nuevo crecimiento pareció no estar relacionado con el volumen uterino pre tratamiento.

En otro estudio clínico controlado, el registro se basó en el hematocrito $\leq 30\%$ y/o hemoglobina $\leq 10,2$ g/dL. La administración de Acetato de Leuprolide 3,75 mg, en forma concomitante con hierro, produjo un aumento de hematocrito $\geq 6\%$ y de hemoglobina ≥ 2 g/dL en el 77% de los pacientes a los tres meses de terapia. El cambio medio en hematocrito fue de 10,1% y en el cambio medio en la hemoglobina fue de 4,2 g/dL. Se evaluó que la respuesta clínica debe ser un hematocrito de $\geq 36\%$ y hemoglobina de ≥ 12 g/dL, de este modo permite una transfusión de sangre autóloga previa a la cirugía. A los tres meses, el 75% de los pacientes reunieron este criterio.


A los tres meses, el 80% de los pacientes experimentaron una liberación ya sea de menorragia o de la meno-metrorragia. Así como con los estudios previos, se notó en algunos pacientes los episodios de pérdidas y de sangrado similar a la menstruación.

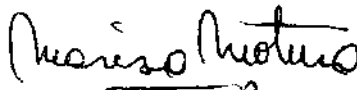
En este mismo estudio, se observó una disminución $\geq 25\%$ en los volúmenes uterino y de mioma en el 60% y 54% de los pacientes respectivamente. Se descubrió que Acetato de Leuprolide 3,75 mg libera los síntomas de agrandamiento abdominal, dolor pélvico y presión.

No existe evidencia de que las proporciones de embarazo se optimicen o se afecten de forma adversa por el uso de Acetato de Leuprolide 3,75 mg.

Cáncer de Próstata

En un estudio clínico abierto, no-comparativo, multicéntrico realizado con acetato de leuprolide 7,5 mg fueron enrollados 56 pacientes afectados por adenocarcinomas prostáticos estadio D₂ los cuales no hubieran recibido un tratamiento sistémico previo. Los objetivos del estudio fueron determinar si 7,5 mg de una formulación depot de leuprolide la cual fue inyectada una vez cada 4 semanas podría reducir y mantener los niveles séricos de testosterona en el rango de castración (≤ 50 ng/dL), evaluar la respuesta clínica, y para determinar la seguridad de la formulación. Durante las 24 semanas iniciales, los valores séricos de testosterona fueron medidos semanalmente, bisemanalmente, o cada 4 semanas, las determinaciones de la respuesta tumoral objetiva fueron realizadas durante las semanas 12 y 24 respectivamente. Cada paciente debería completar inicialmente la fase de tratamiento de 24-semanas, y el tratamiento debería ser continuado a discreción del investigador. Los datos obtenidos de durante las primeras 24 semanas iniciales de esta fase del tratamiento fueron resumidas en esta sección. En la mayoría de los pacientes, los valores séricos de testosterona se incrementaron en un 50% o más por encima de la línea de base durante la primera semana de tratamiento. Los niveles séricos de testosterona disminuyeron al rango de castración dentro de los 30 días de haber recibido la inyección inicial de la formulación depot en un 94% (51/54) de los pacientes, los cuales alcanzaron la supresión de los niveles de testosterona (2 pacientes fueron retirados del estudio antes de alcanzar los niveles de supresión) y dentro de los 66 días en todos los 54 pacientes. El promedio de supresión de los valores de testosterona sérica a los niveles de castración fue alcanzado durante la semana 3. El intervalo medio de dosificación entre ambas inyecciones fue de 28 días.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Un escape a los niveles de supresión (2 valores consecutivos de testosterona mayores a 50 ng/dL después de haber alcanzado los niveles de castración) fue notado en la semana 18 y estuvo asociado con un retraso substancial en la dosificación del medicamento. En este paciente, el valor de testosterona sérica retornó al rango de castración en la próxima determinación mensual. La testosterona sérica estuvo mínimamente por encima del rango de castración en una única ocasión para otros 4 pacientes. No se atribuyó una importancia clínicamente significativa a estas determinaciones de testosterona.

Los endpoints secundarios de eficacia fueron evaluados incluyendo la respuesta tumoral objetiva, determinada por evaluaciones clínicas de la carga tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, y progresión), como así también los cambios en el status de la enfermedad local, evaluados por el examen digital rectal y cambios en los valores de la fosfatasa acida prostática.

Estas evaluaciones fueron realizadas durante las semanas 12 y 24. La respuesta tumoral objetiva mostró no progresión de enfermedad (respuesta parcial o completa o enfermedad estable) en el 77% (40/52) pacientes en la semana 12 y en el 84% (42/50) de los pacientes en la semana 24. La enfermedad local mejoró o permaneció estable en todos los pacientes (42) evaluados durante la semana 12 in en el 98% (41/42) de los pacientes evaluados en la semana 24. La fosfatasa acida prostática normalizó su valor o disminuyó el mismo durante la semana 12 y/o 24 en la mayoría de los pacientes que presentaban este valor elevado durante el baseline.

Se recomiendan monitoreos periódicos en los valores de PSA y testosterona sérica especialmente si mediante estas determinaciones se pudiese anticipar si la respuesta clínica o bioquímica al tratamiento no ha sido alcanzada.


Cabe destacar que los resultados de las determinaciones de testosterona son independientes de la metodología del ensayo. Sería deseable tener un cuidado especial en el tipo y precisión de la metodología del ensayo para tomar decisiones clínicas y terapéuticas adecuadas.

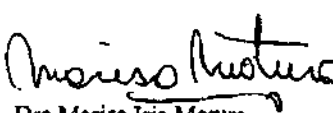
CONTRAINDICACIONES

1-Hipersensibilidad a los GnRH, agonistas o análogos de GnRH o cualquiera de los excipientes en ACETATO DE LEUPROLIDE.

2-Sangrado vaginal anormal no diagnosticado.

3-ACETATO DE LEUPROLIDE está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas mientras reciben la droga. El ACETATO DE LEUPROLIDE puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías fetales importantes en conejos pero no en ratas luego de la administración de ACETATO DE LEUPROLIDE a lo largo de la gestación. Hubo un aumento en la mortalidad fetal y una disminución en los pesos fetales en ratas y conejos. (Ver la sección Embarazo). Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencias esperadas de las alteraciones en los niveles hormonales que ocasiona la droga. Si se usa esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se le administra esta droga, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Moura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
 Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

4- Uso en mujeres que están en periodo de lactancia. (Ver la sección Madres en periodo de lactancia).

5- El acetato de noretindrona está contraindicado para mujeres con las siguientes condiciones:

- Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral o una historia clínica de los pacientes con estas condiciones.
- Marcada deficiencia hepática o enfermedad hepática.
- Carcinoma de mama conocido o dudoso.

ADVERTENCIAS

No ha sido establecido de forma clínica el uso seguro del acetato de leuprolida o del acetato de noretindrona en el embarazo. Antes de comenzar con el tratamiento con ACETATO DE LEUPROLIDE, se debe descartar el embarazo.

Cuando se usa una vez al mes en la dosis recomendada, ACETATO DE LEUPROLIDE normalmente inhibe la ovulación y detiene la menstruación. Sin embargo, la administración de ACETATO DE LEUPROLIDE no asegura la anticoncepción. Como consecuencia, las pacientes deben usar métodos anticonceptivos no hormonales. Se les debe recomendar a las pacientes que consulten a su médico si ellas creen que pueden estar embarazadas. Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la droga debe discontinuarse y se le debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.

Durante la primera etapa de la terapia, los esteroides sexuales se elevan por encima del nivel basal temporáneamente debido al efecto fisiológico de la droga. Como consecuencia, se puede observar un aumento en los signos y síntomas clínicos durante los primeros días de la terapia, pero esto se disipará con la continuidad de la terapia.

Rara vez se han registrado síntomas relacionados con proceso anafilactoide o asmático post-marketing.

Lo siguiente se aplica al tratamiento con Leuprolide y acetato de noretindrona:

El tratamiento con acetato de noretindrona debe discontinuarse si hay una pérdida parcial y repentina o completa de la visión, o si hay un inicio repentino de proptosis, diplopía o migraña. La medicación se debe retirar si los exámenes revelan papiledema o lesiones vasculares de la retina.

Debido a la ocurrencia ocasional de tromboflebitis y de embolismo pulmonar en pacientes que toman progestágenos, el médico debe estar alerta a las manifestaciones tempranas de la enfermedad en mujeres que se les administra el acetato de noretindrona.


Se recomienda evaluación y manejo de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares previo al inicio del tratamiento sustitutivo adyuvante con acetato de noretindrona. El acetato de noretindrona debe usarse con precaución en mujeres con factores de riesgo, incluyendo anomalías lipídicas o tabaquismo.


PRECAUCIONES

Información para los pacientes

Los pacientes deben conocer la siguiente información:

1. Debido a que la menstruación normalmente se detiene con dosis efectivas de ACETATO DE LEUPROLIDE, la paciente debe notificar a su médico si la menstruación


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: +54 343 4979125
Fax.: +54 343 4979136



normal persiste. Las pacientes que pierdan dosis sucesivas de ACETATO DE LEUPROLIDE pueden experimentar un sangrado persistente.

2. Las pacientes no deben usar ACETATO DE LEUPROLIDE si están embarazadas, en período de lactancia, tienen sangrado vaginal anormal no diagnosticado o son alérgicas a uno de los ingredientes en ACETATO DE LEUPROLIDE :

3. No se ha establecido clínicamente el uso seguro de la droga durante el embarazo. Como consecuencia se debe usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento. Se debe aconsejar a las pacientes que si ellas pierden dosis sucesivas de ACETATO DE LEUPROLIDE, pueden aparecer un sangrado persistente o la ovulación potencial para la concepción. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento, ella debe discontinuar el tratamiento y consultar a su médico.


4. Los eventos adversos que ocurren en estudios clínicos con ACETATO DE LEUPROLIDE que están asociados con el estado hipoestrogénico incluyen: tuforadas, dolores de cabeza, labilidad emocional, disminución de la libido, acné, mialgia, reducción del tamaño de las mamas y sequedad vaginal. Los niveles de estrógeno retornaron a la normalidad luego de que se discontinuó el tratamiento.


5. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la posibilidad de que se desencadene o empeore la depresión y de la aparición de trastornos de memoria.

6. El estado de hipoestrogénico inducido también da como resultado la pérdida de densidad ósea durante el curso del tratamiento, algunos de los cuales puede que no sean reversibles. Por un período de hasta seis meses, esta pérdida ósea no debería ser clínicamente importante. Los estudios clínicos demuestran que la terapia hormonal concomitante con el acetato de noretindrona 5 mg diarios es efectivo para reducir la pérdida de densidad mineral ósea que ocurre con Leuprolide. (Todos los pacientes recibieron un suplemento de calcio con 1000 mg de calcio elemental) (Ver en la sección Cambios en la densidad ósea).

7. Si los síntomas de la endometriosis son recurrentes luego del curso de la terapia, se puede considerar tratar nuevamente por un período de 6 meses con ACETATO DE LEUPROLIDE y acetato de noretindrona 5 mg diarios. Se recomienda que se evalúe la densidad ósea antes de que comience el nuevo tratamiento para asegurarse que los valores están dentro de los límites normales. No se recomienda tratar nuevamente con ACETATO DE LEUPROLIDE solo.

8. En pacientes con factores de riesgo de disminución del contenido mineral óseo tales como uso crónico de alcohol o tabaco, relevante historia familiar de osteoporosis o uso crónico de drogas que pueden reducir la masa ósea tales como los anticonvulsivantes o los corticosteroides, la terapia de ACETATO DE LEUPROLIDE puede presentar un riesgo adicional. En estos pacientes, los riesgos y los beneficios deben evaluarse cuidadosamente antes de que se inicie la terapia con ACETATO DE LEUPROLIDE solo, y se debe considerar el tratamiento concomitante con acetato de noretindrona 5 mg diarios. No es aconsejable tratar nuevamente con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, incluyendo Leuprolide en pacientes con factores de riesgo de pérdida de contenido mineral óseo.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979135
Fax.: ++ 54 343 4979136



9. Debido a que el acetato de noretindrona puede causar algún grado de retención de líquidos, las condiciones que pueden ser influenciadas por este factor, tales como epilepsia, migraña, asma, y disfunciones renales o cardíacas requieren una observación cuidadosa durante el tratamiento sustitutivo adyuvante de acetato de noretindrona.

10. Los pacientes que tienen antecedentes de depresión deben ser observados cuidadosamente durante el tratamiento con acetato de noretindrona y el acetato de noretindrona se debe discontinuar si aparece una depresión severa.

Tests de laboratorio

Ver la sección REACCIONES ADVERSAS.

Interacciones medicamentosas

Ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Farmacocinética.

Interacciones droga/Test de laboratorio

La administración de ACETATO DE LEUPROLIDE en dosis terapéuticas da como resultado la supresión del sistema pituitario-gonadal. La función normal usualmente se recupera dentro de los tres meses luego de discontinuar el tratamiento. Como consecuencia, llevar a cabo los análisis diagnósticos de las funciones gonadotrópica y gonadal de la pituitaria durante el tratamiento y hasta tres meses después de la discontinuidad puede ser erróneo.

Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

Se condujo un estudio de carcinogenicidad de dos años en ratas y ratones. En ratas, se notó un incremento relacionado con la dosis de la hiperplasia benigna de la pituitaria y adenomas benignos de la pituitaria a los 24 meses cuando se administró la droga de forma subcutánea en dosis diarias altas (de 0,6 a 4 mg/kg). Hubo un incremento pero no relacionado con las dosis de los adenomas de la célula islote pancreática en hembras y de los adenomas de la célula intersticial testicular en machos (la incidencia más alta en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron tumores inducidos por el acetato de leuprolida o anomalías pituitarias en una dosis hasta de 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuprolida hasta por tres años con dosis hasta de 10 mg/diarios y durante dos años con dosis hasta de 20 mg/diarios sin que se puedan demostrar anomalías pituitarias.

Se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad con acetato de leuprolide utilizando sistemas bacterianos y células de mamíferos. Estos estudios no brindaron evidencia de potencial mutagénico.

Estudios clínicos y farmacológicos en adultos (> 18 años) con acetato de leuprolide y análogos similares han demostrado que la supresión de la fertilidad es reversible cuando la droga se discontinúa luego de una administración continua durante períodos de 24 semanas. A pesar de que no se han completado los estudios clínicos en niños para evaluar la reversibilidad completa de la supresión de la fertilidad, los estudios en animales (ratas y monos pre-púberes y adultos) con acetato de leuprolide y análogos de GnRH han demostrado una recuperación funcional.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría X (ver la sección CONTRAINDICACIONES).

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Cuando se administró en el día 6 del embarazo en dosis de prueba de 0,00024, 0,0024 y 0,024 mg/kg (de 1/300 a 1/3 de la dosis humana) a conejos, ACETATO DE LEUPROLIDE produjo un aumento relacionado con la dosis de anomalías fetales importantes. Estudios similares en ratas fallaron en demostrar un incremento en malformaciones fetales. Hubo un incremento en la mortalidad fetal y una disminución en los pesos de los fetos con las dos dosis más altas de ACETATO DE LEUPROLIDE en conejos y con las dosis más altas (0,024 mg/kg) en ratas.

Madres en período de lactancia

No se conoce si ACETATO DE LEUPROLIDE se excreta en leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, y porque los efectos de ACETATO DE LEUPROLIDE en la lactancia y/o en los niños alimentados con leche de pecho no han sido determinados, ACETATO DE LEUPROLIDE no debe utilizarse en madres en período de lactancia.

Uso pediátrico

La experiencia con ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg para el tratamiento de endometriosis ha sido limitada a mujeres de 18 años de edad y mayores. Ver el prospecto de ACETATO DE LEUPROLIDE -PED® (acetato de leuprolida suspensión de absorción lenta) sobre la seguridad y efectividad en niños con pubertad central precoz.

Uso geriátrico

Este producto no ha sido estudiado en mujeres mayores de 65 años de edad y no está indicado para esta población.

Para tratamiento de carcinoma prostático:

Obstrucción del tracto urinario o antecedentes: la obstrucción del tracto urinario existente, debería ser tratada antes de comenzar con el tratamiento con leuprolida; para pacientes con antecedentes de obstrucción del tracto urinario, existe una mayor incidencia de enfermedad durante el tratamiento inicial con leuprolida, debido al incremento inicial en las concentraciones de testosterona sérica; se recomienda un estrecho monitoreo durante los primeros meses de tratamiento; puede ser necesaria la cateterización.

Metástasis vertebral: empeoramiento de los síntomas durante las primeras semanas de terapia con leuprolida, con riesgo de problemas neurológicos, incluyendo parálisis.

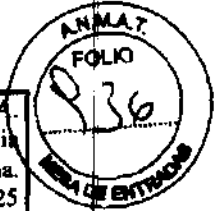
Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos

LEUPROLIDE 7.5 mg (N=56)

| | N | (%) |
|--|----|--------|
| * Debido a la disminución de los niveles de testosterona se pueden esperar efectos psicológicos. | | |
| Corporales | | |
| Dolor generalizado | 13 | (23.2) |
| Infección | 3 | (5.4) |
| Sistema Cardiovascular | | |
| Flashes de calor/sudoración | 32 | (57.1) |
| Sistema Digestivo | | |
| Alteraciones gastrointestinales | 8 | (14.3) |
| Alteraciones Metabólicas y Nutricionales | | |
| Edema | 8 | (14.3) |
| Sistema Nervioso | | |
| Disminución de la Libido | 3 | (5.4) |
| Sistema Respiratorio | | |
| Alteraciones Respiratorias | 6 | (10.7) |
| Sistema Urogenital | | |
| Alteraciones Urinarias | 7 | (12.5) |
| Impotencia | 3 | (5.4) |
| Atrofia Testicular | 3 | (5.4) |

En el mismo estudio clínico las siguientes reacciones adversas, fueron reportadas en menos del 5% de los pacientes tratados con ACETATO DE LEUPROLIDE 7,5 mg.

Corporales: Astenia, Celulitis, Fiebre, Dolor de Cabeza, Reacción en el sitio de inyección, Neoplasma.

Sistema Cardiovascular: Angina, Insuficiencia Cardíaca Congestiva;

Sistema Digestivo: Anorexia, Disfagia, Eructos, ulcera Péptica.

Sistemas Hemato-Linfático: Equimosis.

Sistema Músculo Esquelético: Mialgias.

Sistema Nervioso: Agitación, Insomnio/alteraciones del sueño, Alteraciones Neuromusculares.

Sistema Respiratorio: Enfisema, Hemoptisis, edema pulmonar, increment del esputo.

Piel y faneras: Alteraciones en cabello, reacciones cutáneas.

Sistema Urogenital: Balanitis, aumento del volumen mamario, infección del tracto urinario.

Laboratorio: Se observaron anomalías en ciertos parámetros, pero la relación de estas anomalías con la droga del estudio fue muy dificultosa de determinar en esta población.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Las alteraciones de estos parámetros fueron registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes en la visita final: disminución de la albumina, disminución de la hemoglobina/hematocrito, disminución de la fosfatasa ácida prostática, disminución de las proteínas totales, disminución de la sensibilidad del test urinario de gravidez, hiperglucemia, hiperuricemia, incremento del BUN, aumento de la creatinina, aumento de los valores en los test de función hepática (AST, LDH), aumento de los valores del fósforo, aumento del número de plaquetas aumento de la fosfatasa ácida prostática, aumento del colesterol total, aumento de la sensibilidad al test de embarazo urinario, leucopenia.

Durante el proceso de farmacovigilancia post marketing, el cual incluyó otras formas de dosificación y otras poblaciones de pacientes, se reportaron los siguientes eventos adversos. Síntomas compatibles con una reacción anafilácticoidea o un proceso asmático fueron raramente reportadas (incidencia aproximada 0.002%). Rash, urticaria, and fotosensibilidad han sido también reportadas.

Reacciones localizadas en el sitio de inyección las cuales incluyeron induración y abscesos fueron reportados.

Síntomas tales como fibromialgia (ej. Dolor articular y muscular, cefaleas, alteraciones del sueño, distress gastrointestinal respiración entrecortada) fueron reportadas individualmente y en forma colectiva.

Sistema Cardiovascular: Hipotensión arterial, Infarto de Miocardio, Embolismo Pulmonar.

Sistemas Hemático y Linfático: Disminución del recuento de blancos.

SNC y periférico: Convulsiones, neuropatía periférica, fractura/parálisis espinal.

Sistema Endocrino: Diabetes.

Sistema Musculoesquelético: Síntomas leves de Tenosinovitis.

Sistema Urogenital: Dolor Prostático.

Cambios en la densidad mineral ósea: Disminuciones en la densidad mineral ósea han sido reportados en la literatura médica en hombres a los cuales se les ha realizado una orquitectomía o aquellos que fueron tratados con un agonista LH-RH. En un estudio clínico, 25 hombres afectados por cáncer de próstata, 12 de ellos fueron tratados previamente con leuprolide durante por lo menos 6 meses, los cuales fueron sometidos a estudios de densitometría ósea por padecer dolor óseo. El grupo tratado con leuprolide demostró scores de densidad ósea menor que el grupo control. Este concepto puede anticipar que hombres tratados durante períodos prolongados con medicamentos que produzcan una castración médica afectaría la densidad mineral ósea.

Apoplejía Pituitaria: Durante la farmacovigilancia postmarketing, casos raros de apoplejía pituitaria (un síndrome clásico secundario a un infarto de la glándula pituitaria) han sido reportados luego de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas). En algunos de estos casos, un adenoma pituitario fue diagnosticado, la mayoría de los casos de apoplejía pituitaria ocurrieron dentro de las dos semanas de haber recibido la primera dosis y algunos dentro de la primera hora. En estos casos la apoplejía pituitaria se presentó con un dolor de cabeza súbito, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del status mental, y algunas veces colapso cardiovascular. Se requirió atención médica inmediata para estos pacientes.

Bioq. María Elena Rouge
ApoDERADA
ERIOCHEM S.A.

Marisa Iris Moturo
Dra. Marisa Iris Moturo
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Los niveles de estradiol pueden aumentar durante las primeras semanas luego de la inyección inicial de Acetato de Leuprolide, pero luego disminuye a niveles menopáusicos. Este incremento transitorio en estradiol puede estar asociado con la reagudización temporaria de los signos y síntomas (ver la sección ADVERTENCIAS).

Como se esperaría de una droga que baja los niveles séricos de estradiol, las reacciones adversas que se registran con mayor frecuencia son aquellas relacionadas con el estado hipoestrogénico.

La formulación mensual de ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg se utilizó en ensayos clínicos controlados que estudiaron la droga en 166 pacientes con endometriosis y en 166 pacientes con fibromas uterinos. En la siguiente tabla se detallan los eventos adversos registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquiera de estas poblaciones y que se piensa que están potencialmente relacionados a la droga.

Tabla 2 EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS QUE ESTÁN CAUSALMENTE RELACIONADOS A LA DROGA EN $\geq 5\%$ DE LOS PACIENTES

| | Endometriosis (2 Estudios) | | | | | | Fibromas Uterinos (4 Estudios) | | | |
|--|-------------------------------------|------|---------------|------|--------------|------|-------------------------------------|--------|---------------|--------|
| | ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg N=166 | | Danazol N=136 | | Placebo N=31 | | ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg N=166 | | Placebo N=163 | |
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Cuerpo completo | | | | | | | | | | |
| Astenia | 5 | (3) | 9 | (7) | 0 | (0) | 14 | (8.4) | 8 | (4.9) |
| Dolor general | 31 | (19) | 22 | (16) | 1 | (3) | 14 | (8.4) | 10 | (6.1) |
| Dolor de cabeza* | 53 | (32) | 30 | (22) | 2 | (6) | 43 | (25.9) | 29 | (17.8) |
| Sistema Cardiovascular | | | | | | | | | | |
| Tufores de calor/sudoración* | 139 | (84) | 77 | (57) | 9 | (29) | 121 | (72.9) | 29 | (17.8) |
| Sistema gastrointestinal | | | | | | | | | | |
| Náusea/vómito | 21 | (13) | 17 | (13) | 1 | (3) | 8 | (4.8) | 6 | (3.7) |
| Trastornos GI* | 11 | (7) | 8 | (6) | 1 | (3) | 5 | (3.0) | 2 | (1.2) |
| Trastornos metabólicos y nutricionales | | | | | | | | | | |
| Edema | 12 | (7) | 17 | (13) | 1 | (3) | 9 | (5.4) | 2 | (1.2) |
| Pérdida/aumento de peso | 22 | (13) | 36 | (26) | 0 | (0) | 5 | (3.0) | 2 | (1.2) |
| Sistema endocrino | | | | | | | | | | |
| Acne | 17 | (10) | 27 | (20) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) |
| Hirsutismo | 2 | (1) | 9 | (7) | 1 | (3) | 1 | (0.6) | 0 | (0) |
| Sistema musculoesquelético | | | | | | | | | | |
| Trastorno de las articulaciones* | 14 | (8) | 11 | (8) | 0 | (0) | 13 | (7.8) | 5 | (3.1) |

Bioq. María Elena Rouge
Agoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
 Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136



189

Tabla 2 EVENTOS ADVERSOS REGISTRADOS QUE ESTÁN CAUSALMENTE RELACIONADOS A LA DROGA EN \geq 5% DE LOS PACIENTES

| | Endometriosis (2 Estudios) | | | | | | Fibromas Uterinos (4 Estudios) | | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------|---------------|------|--------------|-----|-------------------------------------|--------|---------------|-------|
| | ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg N=166 | | Danazol N=136 | | Placebo N=31 | | ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg N=166 | | Placebo N=163 | |
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Mialgia* | 1 | (1) | 7 | (5) | 0 | (0) | 1 | (0,6) | 0 | (0) |
| Sistema nervioso | | | | | | | | | | |
| Libido disminuida* | 19 | (11) | 6 | (4) | 0 | (0) | 3 | (1,8) | 0 | (0) |
| Depresión/labilidad emocional* | 36 | (22) | 27 | (20) | 1 | (3) | 18 | (10,8) | 7 | (4,3) |
| Mareo | 19 | (11) | 4 | (3) | 0 | (0) | 3 | (1,8) | 6 | (3,7) |
| Nerviosismo* | 8 | (5) | 11 | (8) | 0 | (0) | 8 | (4,8) | 1 | (0,6) |
| Trastornos neuromusculares* | 11 | (7) | 17 | (13) | 0 | (0) | 3 | (1,8) | 0 | (0) |
| Parestesias | 12 | (7) | 11 | (8) | 0 | (0) | 2 | (1,2) | 1 | (0,6) |
| Piel y faneras | | | | | | | | | | |
| Reacciones cutáneas | 17 | (10) | 20 | (15) | 1 | (3) | 5 | (3,0) | 2 | (1,2) |
| Sistema urogenital | | | | | | | | | | |
| Cambios mamarios/sensibilidad/ dolor* | 10 | (6) | 12 | (9) | 0 | (0) | 3 | (1,8) | 7 | (4,3) |
| Vaginitis* | 46 | (28) | 23 | (17) | 0 | (0) | 19 | (11,4) | 3 | (1,8) |

En estos mismo estudios, los síntomas registrados en $<$ 5% de los pacientes incluyeron: Corporales - olor corporal, síndrome gripal, reacciones en el sitio de la inyección; *Sistema cardiovascular*- Palpitaciones, Síncope, Taquicardia; *Sistema digestivo* - Cambios en el apetito, Sequedad bucal, Sed; *Sistema endocrino* - Efectos andrógeno aparentes; *Sistema hematológico y linfático* - Equimosis, Linfadenopatía; *Sistema Nervioso* - Ansiedad¹, Insomnio/Trastornos del sueño, Delusiones, Trastornos de memoria, Trastornos de personalidad; *Sistema Respiratorio* - Rinitis; *Piel y faneras* - Alopecia, Trastornos del cabello, Trastorno de las uñas; *Sentidos especiales* - Conjuntivitis, Trastornos oftalmológicos¹, Disgeusia; *Sistema Urogenital* - Disuria, Lactación, Trastornos menstruales.

En un ensayo clínico controlado que utilizó la formulación mensual de ACETATO DE LEUPROLIDE, los pacientes diagnosticados con fibromas uterinos recibieron una dosis más alta (7,5 mg) de ACETATO DE LEUPROLIDE. Eventos vistos con esta dosis que se pensó que están potencialmente relacionadas a la droga y que no se vieron en dosis más bajas incluyeron glositis, hipoestesia, lactación, pielonefritis y trastornos urinarios. En general, se observó una incidencia más alta de los efectos hipoestrogénicos en dosis más altas.

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

La tabla 3 enumera eventos adversos potenciales relacionados con la droga que se observaron en por lo menos 5% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento durante los primeros 6 meses del tratamiento en los estudios clínicos sustitutos adyuvantes.

En los ensayos clínicos controlados, 50 de 51 (98%) de los pacientes en el grupo LD y 48 de 55 (87%) de los pacientes en el grupo de LD/N registraron que experimentaron tuforadas de calor en una o más ocasiones durante el tratamiento. Durante el mes 6 del tratamiento, 32 de 37 (86%) de los pacientes en el grupo LD y 22 de 38 (58%) de los pacientes en el grupo LD/N registraron haber tenido tuforadas de calor. El número promedio de días en los que las tuforadas de calor se registraban durante este mes de tratamiento fue 19 y 7 en los grupos LD y LD/N, respectivamente. El número máximo promedio de las tuforadas de calor en un día durante este mes del tratamiento fue de 5,8 y 1,9 en los grupos de tratamiento de LD y LD/N, respectivamente.

Tabla 3 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO QUE OCURREN EN \geq 5% DE LOS PACIENTES

| Eventos Adversos | Estudio Controlado | | | | Estudio Abierto | |
|--|------------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| | LD - Solo ¹ | | LD/N ² | | LD/N ² | |
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| | N=51 | | N=55 | | N=136 | |
| ¹ LD-Solo = ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg | | | | | | |
| ² LD/N = ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg más acetato de noretindrona 5 mg | | | | | | |
| Cualquier Evento adverso | 50 | (98) | 53 | (96) | 126 | (93) |
| Cuerpo completo | | | | | | |
| Astenia | 9 | (18) | 10 | (18) | 15 | (11) |
| Dolor de cabeza/Migraña | 33 | (65) | 28 | (51) | 63 | (46) |
| Reacción en el sitio de la inyección | 1 | (2) | 5 | (9) | 4 | (3) |
| Dolor | 12 | (24) | 16 | (29) | 29 | (21) |
| Sistema Cardiovascular | | | | | | |
| Tuforadas de calor/sudoración | 50 | (98) | 48 | (87) | 78 | (57) |
| Sistema Digestivo | | | | | | |
| Función intestinal alterada | 7 | (14) | 8 | (15) | 14 | (10) |
| Cambios en el apetito | 2 | (4) | 0 | (0) | 8 | (6) |
| Molestias GI | 2 | (4) | 4 | (7) | 6 | (4) |
| Náusea/Vómito | 13 | (25) | 16 | (29) | 17 | (13) |
| Trastornos metabólico y nutricional | | | | | | |
| Edema | 0 | (0) | 5 | (9) | 9 | (7) |
| Cambios de peso | 6 | (12) | 7 | (13) | 6 | (4) |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Ansiedad | 3 | (6) | 0 | (0) | 11 | (8) |

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Tabla 3 EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO QUE OCURREN EN \geq 5% DE LOS PACIENTES

| Eventos Adversos | Estudio Controlado | | | | Estudio Abierto | |
|--|------------------------|------|-------------------|------|-------------------|------|
| | LD - Solo ¹ | | LD/N ² | | LD/N ² | |
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| | N=51 | | N=55 | | N=136 | |
| Depresión/Labilidad emocional | 16 | (31) | 15 | (27) | 46 | (34) |
| Mareo/vértigo | 8 | (16) | 6 | (11) | 10 | (7) |
| Insomnio/trastorno del sueño | 16 | (31) | 7 | (13) | 20 | (15) |
| Cambios en la Libido | 5 | (10) | 2 | (4) | 10 | (7) |
| Trastornos de memoria | 3 | (6) | 1 | (2) | 6 | (4) |
| Nerviosismo | 4 | (8) | 2 | (4) | 15 | (11) |
| Trastorno neuromuscular | 1 | (2) | 5 | (9) | 4 | (3) |
| Piel y faneras | | | | | | |
| Alopecia | 0 | (0) | 5 | (9) | 4 | (3) |
| Efectos andrógeno aparente | 2 | (4) | 3 | (5) | 24 | (18) |
| Reacción cutánea/de la mucosa/membrana | 2 | (4) | 5 | (9) | 15 | (11) |
| Sistema urogenital | | | | | | |
| Cambios mamarios/dolor/sensibilidad | 3 | (6) | 7 | (13) | 11 | (8) |
| Trastornos menstruales | 1 | (2) | 0 | (0) | 7 | (5) |
| Vaginitis | 10 | (20) | 8 | (15) | 11 | (8) |

¹ = Posible efecto de la disminución de los estrógenos.

Cambios en la densidad ósea

En estudios clínicos controlados, los pacientes con endometriosis (seis meses de terapia) o fibromas uterinos (tres meses de terapia) se trataron con LEUPRON DEPOT 3,75 mg. En pacientes con endometriosis, la densidad ósea vertebral medida por la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA) disminuyó en promedio de 3,2 % en seis meses comparado con el valor previo al tratamiento. Los estudios clínicos demuestran que la terapia hormonal simultánea (acetato de noretindrona 5 mg diarios) y el suplemento de calcio es efectivo para reducir significativamente la pérdida de densidad mineral ósea que ocurre con el tratamiento con LUPRON, sin comprometer la eficacia de LEUPROLIDE para liberar los síntomas de la endometriosis.

Se evaluó en dos ensayos clínicos ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg más acetato de noretindrona 5 mg diarios. Los resultados de este régimen fueron similares en ambos estudios. Se utilizó ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg como grupo de control en un

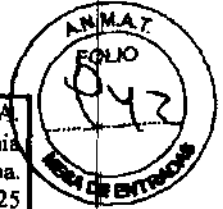
Bioq. María Elena Rouge
Apođerada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Mótura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



estudio. Los datos de la densidad mineral ósea de la columna lumbar de estos dos estudios se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4 CAMBIO DEL PORCENTAJE MEDIO DEL NIVEL BASAL DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE LA COLUMNA LUMBAR

| | ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg | | ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg más acetato de noretindrona 5 mg diarios | | | |
|--|-------------------------------|--------|--|--------|-----------------|--------|
| | Estudio controlado | | Estudio controlado | | Estudio abierto | |
| | N | Cambio | N | Cambio | N | Cambio |
| ¹ Incluye medidas durante el tratamiento que caen dentro de los 2-252 días luego del primer día de tratamiento. | | | | | | |
| ² Incluye las medidas durante el tratamiento >252 días luego del primer día de tratamiento. | | | | | | |
| Semana 24 ¹ | 41 | -3,2% | 42 | -0,3% | 115 | -0,2% |
| Semana 52 ² | 29 | -6,3% | 32 | -1,0% | 84 | -1,1% |

Cuando ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg se administró durante tres meses a pacientes con fibroma uterino, la densidad mineral ósea vertebral y trabecular como se evaluó por medio de radiografía digital cuantitativa (RDQ) reveló una disminución media de 2,7 % comparado con el nivel basal. Seis meses luego de discontinuar con la terapia, se observó una tendencia a recuperar. El uso de ACETATO DE LEUPROLIDE por más de tres meses (fibromas uterinos) o seis meses (endometriosis) o en la presencia de otros factores de riesgo conocidos que disminuyen el contenido mineral óseo que puede causar pérdida ósea adicional y no es recomendado.

Cambios en los valores de laboratorio durante el tratamiento

Enzimas plasmáticas

Endometriosis

Durante los primeros ensayos clínicos con ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg, el monitoreo regular de laboratorio reveló que los niveles de AST (aspartato aminotransferasa) eran más del doble de alto que el límite normal en sólo un paciente. No había evidencia clínica o de laboratorio de función anormal del hígado.

En otras dos ensayos clínicos, 6 de 191 pacientes recibieron ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg más acetato de noretindrona 5 mg diarios hasta un período de 12 meses desarrollaron una SGPT (alanina transferasa) o GGT (glutamilttransferasa) elevada (por lo menos el doble más alto del límite normal). Cinco de los 6 aumentos se observaron más allá de los 6 meses de tratamiento. Ninguno fue asociado con la concentración elevada de bilirrubina.

Leiomiomatosis uterina (fibromas)

En ensayos clínicos con ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg, cinco (3%) de los pacientes tuvieron un valor de transaminasa luego del tratamiento que fue por lo menos dos veces el valor del nivel basal y por encima del límite superior del promedio normal. Ninguno de los aumentos de laboratorios se asoció con síntomas clínicos.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM
ERIOCHEM S.A.

 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
 Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136


Lípidos
Endometriosis

En los primeros estudios clínicos, 4 % de los pacientes con ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg y 1% de los pacientes con danazol tuvieron valores de colesterol total por encima del promedio normal en el momento del registro. Estos pacientes también tuvieron valores de colesterol por encima del promedio normal al finalizar el tratamiento.

De estos pacientes cuyos valores de colesterol previo al tratamiento estaban en el promedio normal, 7% de los pacientes con ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg y 9 % de los pacientes con danazol tuvieron valores por encima del promedio normal luego del tratamiento.

El estándar de la media (\pm SEM) de los valores para el colesterol total previos al tratamiento de todos los pacientes fueron de 178,8 (2,9) mg/dL en los grupos ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg y 175,3 (3,0) mg/dL en el grupo danazol. Al finalizar el tratamiento, los valores promedios para el colesterol total de todos los pacientes fueron de 193,3 mg/dL en el grupo ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg y 194,4 mg/dL en el grupo danazol. Estos aumentos de los valores previos al tratamiento fueron estadísticamente significativos ($p < 0,03$) en ambos grupos.

Los triglicéridos aumentaron por encima del límite superior normal en 12% de los pacientes que recibieron ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg y un 6% en los pacientes que recibieron danazol.

Al finalizar el tratamiento, las fracciones de colesterol HDL disminuyeron por debajo del límite inferior normal promedio un 2% en los pacientes con ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg comparado con 54% de los que recibieron danazol. Las fracciones de colesterol LDL aumentaron por encima del límite superior normal promedio un 6% en los pacientes que recibieron Leuprolide 3,75 mg comparado con 23% de aquellos que recibieron danazol. No hubo incremento en LDL/HDL en proporción en los pacientes que recibieron ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg pero hubo aproximadamente un aumento del doble de LDL/HDL en proporción en los pacientes que recibieron danazol.

En dos ensayos clínicos, ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg más acetato de noretindrona 5 mg diarios se evaluó 12 meses de tratamiento. ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg se utilizó como un grupo de control en un estudio. Los cambios en porcentajes para lípidos plasmáticos y los porcentajes de los pacientes con valores de lípidos plasmáticos fuera del promedio normal en dos estudios se resumen en la siguiente tabla.

Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.

Dra. Mariela Bis Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Tabla 5 LÍPIDOS PLASMÁTICOS: CAMBIOS DE LOS PORCENTAJES MEDIOS DE LOS VALORES DEL NIVEL BASAL EN LA SEMANA 24 DEL TRATAMIENTO


| | Leuprolide | | Leuprolide más acetato de noretindrona 5 mg diarios | | | |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------|---|-----------------------|----------------------------|-----------------------|
| | Estudio controlado (n=39) | | Estudio controlado (n=41) | | Estudio abierto (n=117) | |
| | Valor nivel basal* | Semana 24 cambio % | Valor nivel basal* | Semana 24 Cambio % | Valor nivel basal* | Semana 24 cambio % |
| * mg/dL | | | | | | |
| ** proporción | | | | | | |
| Colesterol Total | 170,5 | 9,2% | 179,3 | 0,2% | 181,2 | 2,8% |
| Colesterol HDL | 52,4 | 7,4% | 51,8 | -18,8% | 51,0 | -14,6% |
| Colesterol LDL | 96,6 | 10,9% | 101,5 | 14,1% | 109,1 | 13,1% |
| Proporción LDL/HDL | 2,0** | 5,0% | 2,1** | 43,4% | 2,3** | 39,4% |
| Triglicéridos | 107,8 | 17,5% | 130,2 | 9,5% | 105,4 | 13,8% |

Los cambios del nivel basal tuvieron una tendencia a ser mayores en la Semana 52. Luego del tratamiento, los niveles medios de lípidos plasmáticos de los pacientes con datos de seguimiento volvieron a los valores previos al tratamiento.

Tabla 6 PORCENTAJE DE LOS PACIENTES CON VALORES DE LÍPIDOS PLASMÁTICOS FUERA DEL PROMEDIO NORMAL

| | Leuprolide | | Leuprolide más acetato de noretindrona 5 mg diarios | | | |
|--|------------------------------|------------|---|------------|----------------------------|------------|
| | Estudio controlado (n=39) | | Estudio controlado (n=41) | | Estudio abierto (n=117) | |
| | Semana 0 | Semana 24* | Semana 0 | Semana 24* | Semana 0 | Semana 24* |
| * Incluye a todos los pacientes sin considerar el valor del nivel basal. | | | | | | |
| Colesterol Total (>240 mg/dL) | 15% | 23% | 15% | 20% | 6% | 7% |
| Colesterol HDL (<40 mg/dL) | 15% | 10% | 15% | 44% | 15% | 41% |
| Colesterol LDL (>160 mg/dL) | 0% | 8% | 5% | 7% | 9% | 11% |
| Proporción LDL/HDL (>4.0) | 0% | 3% | 2% | 15% | 7% | 21% |
| Triglicéridos (>200 mg/dL) | 13% | 13% | 12% | 10% | 5% | 9% |

El Colesterol HDL bajo (<40 mg/dL) y el colesterol LDL elevado (>160 mg/dL) son factores de riesgo reconocidos para enfermedades cardiovasculares. Se desconoce la importancia a largo término de los cambios observados en los lípidos plasmáticos relacionados con el tratamiento en mujeres con endometriosis. Como consecuencia se debe


Biq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

considerar la evaluación de los factores de riesgo previos a la iniciación del tratamiento simultáneo con ACETATO DE LEUPROLIDE y acetato de noretindrona.

Leiomiomatosis uterina (fibromas)

En pacientes que recibieron ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg, se observaron a lo largo de los estudios cambios medios en colesterol (de +11 mg/dL a +29 mg/dL), colesterol LDL (de +8 mg/dL a +22 mg/dL), colesterol HDL (de 0 a +6 mg/dL), y la proporción LDL/HDL (de -0,1 a +0,5). En el único estudio en el que se determinaron los triglicéridos, el aumento medio del nivel basal fue de 32mg/dL.

Otros cambios

Endometriosis

Los siguientes cambios se vieron aproximadamente en 5% a 8% de los pacientes. En los primeros estudios comparativos, se asoció ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg con aumento en LDH y en fósforo y disminución en el recuento de glóbulos blancos. Se asoció la terapia de Danazol con los aumentos en hematocrito, recuento de plaquetas y LDH. En los estudios sustitutivos adyuvantes de hormonas de ACETATO DE LEUPROLIDE en combinación con acetato de noretindrona se asoció con los aumentos de GGT y SGPT.

Leiomiomatosis uterina (fibromas)

Hematología: (Ver la sección ESTUDIOS CLÍNICOS) En pacientes tratados con ACETATO DE LEUPROLIDE 3,75 mg, a pesar de que hubo estadísticamente disminuciones medias significativas en el recuento de plaquetas desde la nivel basal a la última visita, el último recuento plaquetario medio estaba dentro de las proporciones normales. Se observaron disminuciones en el recuento total de glóbulos blancos y neutrófilos, pero no eran clínicamente significativos.


Química: Se notaron incrementos medios de leve a moderados para la glucosa, ácido úrico, NUS (nitrógeno ureico en sangre) creatinina, proteína total, albúmina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, LDH, calcio y fósforo. Ninguno de estos incrementos fue clínicamente significativo.

Post-marketing

Durante la vigilancia post-marketing, se registraron los siguientes eventos adversos. Como otras drogas en esta clase, se han registrado cambios de humor, incluyendo depresión. Ha habido raros registros de idea o intento de suicidio. Muchos, pero no todos, de estos pacientes han tenido antecedentes de depresión u otras enfermedades psiquiátricas. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la posibilidad de que aparezca o empeore la depresión durante el tratamiento con Leuprolide.

Rara vez se han registrado síntomas relacionados con un proceso anafilactoide o de asmático. También se han registrado erupción cutánea, urticaria y reacciones fotosensitiva. Se han registrado reacciones localizadas incluyendo induración y abscesos en el sitio de la inyección. Se han registrado de forma individual y colectiva síntomas relacionados con fibromialgia (Ej.: dolor muscular y de articulaciones, dolores de cabeza, trastornos del sueño, molestias gastrointestinales y falta de aliento). Otros efectos registrados son:

Sistema cardiovascular - Hipotensión, embolia pulmonar; *Sistema hematológico y linfático* - Disminución de glóbulos blancos; *Sistema nervioso central/periférico* - Convulsión,


Blaq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
 Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
 Tel.: ++ 54 343 4979125
 Fax.: ++ 54 343 4979136

neuropatía periférica, fractura/parálisis espinal; *Sistema musculoesquelético* - tenosinovitis-síntomas similares; *Sistema urogenital* - dolor prostático.

Apoplejía pituitaria

Durante la farmacovigilancia post-marketing, se han registrado casos raros de apoplejía pituitaria (un síndrome clínico secundario de infarto de la glándula pituitaria) luego de la administración de agonistas liberadores de gonadotrofinas. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma pituitario, con una mayoría de los casos de apoplejía de la pituitaria que ocurrían dentro de las 2 semanas de la primera dosis, y algunos dentro de las primeras horas. En estos casos, la apoplejía de la pituitaria había presentado un dolor de cabeza, vómito, cambios en la visión, oftalmoplejía, estados mentales alterados y a veces colapso cardiovascular. Se ha requerido atención médica inmediata.

Ver otros prospectos de ACETATO DE LEUPROLIDE y el paquete de la Inyección de LEUPROLIDE por otros efectos registrados en pacientes de poblaciones diferentes.

CONSULTA AL PACIENTE

El médico debe advertir al paciente sobre lo siguiente:

Antes de usar Acetato de Leuprolida Eriochem:

Condiciones que afectan su uso, especialmente:

-Sensibilidad a gonadorelina (GnRH), leuprolida u otros análogos GnRH o a otros productos de la formulación.

-Embarazo/reproducción:

En mujeres y hombres: puede dañar la fertilidad suprimiendo la producción de esperma en los hombres y causar anovulación en la mayoría de las mujeres, generalmente reversible luego de discontinuar la terapia.

En las mujeres: no se recomienda durante el embarazo; puede causar abortos espontáneos, causa defectos de nacimiento en animales.

-Lactancia: no se recomienda su uso en las madres que amamantan.

Otros problemas médicos, especialmente hemorragia vaginal anormal no diagnosticada (para endometriosis o leiomiomas uterinos) u obstrucción del tracto urinario (para carcinoma prostático) o metástasis vertebral (para carcinoma prostático y mamario).

Uso apropiado de Acetato de Leuprolida Eriochem:

-Leer cuidadosamente las instrucciones para el paciente que se adjuntan al medicamento.

-Es importante no usar ni más ni menos medicamento que el prescripto.

-Es importante no interrumpir la medicación a pesar de los efectos colaterales.


-Dosificar correctamente.

-Conservar correctamente.

Precauciones mientras usa Acetato de Leuprolida Eriochem :

-Es importante el estrecho monitoreo por parte del médico.

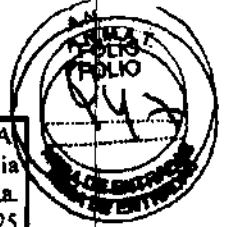
Para el tratamiento de endometriosis o anemia debido a leiomiomas uterinos: es posible que se produzca amenorrea o períodos menstruales irregulares; consultar con su médico si la menstruación regular no se produce dentro de los 60 a 90 días después de haber interrumpido la medicación.


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Comunicar al médico si persiste la menstruación durante el tratamiento, no obstante el olvido de una o más dosis sucesivas de leuprolida puede resultar en interrupción del sangrado menstrual.

Advertir sobre el uso de anticonceptivos no hormonales durante la terapia; no usar anticonceptivos orales.

Interrumpir la medicación y consultar con su médico si se sospecha embarazo.

Efectos secundarios/adversos:

-Signos de potenciales efectos colaterales, especialmente arritmias cardíacas o palpitaciones (adultos), anafilaxias (adultos) dolor óseo, muscular o en las articulaciones (en adultos), síncope (adultos), efectos androgénicos en mujeres (adultas) cambios en la personalidad o en el carácter en mujeres (adultas), angina o infarto miocárdico en hombres (adultos), embolia pulmonar en hombres (adultos), tromboflebitis en hombres (adultos), dolor corporal (en niños), reacciones en el lugar de la inyección (en niños), rash cutáneo (en niños), sangrado uterino en mujeres continuo (niñas) y descarga vaginal continua (niñas).

INFORMACION GENERAL DE DOSIS

-Se recomienda que la inyección depot intramuscular sea administrada por el médico.

-La leuprolida tiene aproximadamente de 15 a 50 veces la actividad de la hormona liberadora de la hormona luteinizante que se produce naturalmente (LHRH), y de 80 a 100 veces la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadorelina).

Para tratamiento de anemia debido a leiomiomas uterinos:

La terapia debe continuar sin interrupción durante 3 meses. No se recomienda el re-tratamiento. No obstante si se contempla el re-tratamiento la densidad ósea debe ser medida antes de comenzar el tratamiento para verificar que valores están en el rango normal.

Para tratamiento de pubertad precoz central:

La dosis debe ser individual para cada paciente y titulada hasta que el eje pituitario gonadal sea suprimido de acuerdo a los parámetros clínicos o de laboratorio. Generalmente la dosis que suprime adecuadamente el eje pituitario gonadal es apropiada para la terapia completa, no obstante no existen datos suficientes para guiar el ajuste de la dosis como un cambio en el peso del niño, una consecuencia especial para niños que han comenzado la terapia a muy temprana edad a dosis bajas. Se requiere un cuidadoso monitoreo para la supresión del eje pituitario gonadal, especialmente 1 a 2 meses después de la iniciación del tratamiento o luego de cambios en la dosis.

Si el paciente tolera y responde a la terapia con leuprolida, el tratamiento debería continuar hasta que se desee la reaparición de la pubertad. La interrupción de la terapia debería ser considerada antes de los 11 años en las niñas y de los 12 años en los niños. La función normal del eje pituitario gonadal se recupera dentro de las 4 a 12 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Para tratamiento de endometriosis:

Se recomienda que la terapia comience con el primer día del ciclo menstrual después que el embarazo haya sido descartado.

El desarrollo de amenorrea, generalmente es evidencia de una respuesta clínica, aunque aún pueden producirse manchas o sangrado del endometrio atrófico.

Bioq. María Elena Rouge
Aptoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



La terapia debe continuarse sin interrupción, durante 6 meses. No se recomienda el re-tratamiento. No obstante, si se contempla el re-tratamiento, la densidad ósea debe ser medida antes de comenzar el tratamiento para verificar que valores están en el rango normal.

Para tratamiento de carcinoma prostático:

Los pacientes que reciben leuprolida, deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en terapia con agentes antineoplásicos.

Empeoramientos aislados en corto tiempo de síntomas neurológicos pueden contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales en pacientes con metástasis vertebral. Para pacientes de riesgo, la terapia debe ser iniciada con inyecciones de leuprolida diarias por las primeras 2 semanas para observar la reacción del paciente, ya que el empeoramiento de los síntomas requieren ocasionalmente interrumpir la terapia y posiblemente intervención quirúrgica.

Para tratamiento de efectos adversos:

Tratamiento recomendado:

-dolor óseo: analgésico oral suave con reposo o si es severo, narcóticos parenterales. El dolor óseo generalmente se calma después de las 2 semanas.

-empeoramiento de obstrucción urinaria en el tratamiento de carcinoma prostático: cateterización. La obstrucción urinaria generalmente desaparece después de las primeras semanas de terapia con leuprolida.

POSOLOGIA PARENTERAL:

Acetato de Leuprolida Eriochem, Inyectable Liofilizado Depot.

Dosis usual para adultos:

-Anemia debida a leiomioma uterino: intramuscular, 3,75 mg una vez al mes por un máximo de 3 meses.

-Carcinoma de próstata: según criterio médico.

- intramuscular, 7,5 mg una vez al mes (Sugerido en USA – CANADA).

- intramuscular o subcutánea 3,75 mg una vez al mes (Sugerido en EUROPA – JAPÓN).

-Endometriosis; intramuscular, 3,75 mg una vez al mes ó 11,25 mg cada 3 meses por una máxima duración de 6 meses.

-Cáncer de mama metastático: subcutáneo o intramuscular, 3,75 mg cada 28 días.

Dosis usual pediátrica:

-Pubertad precoz central:

Inicial: intramuscular, 0,3 mg por Kg de peso corporal cada 4 semanas, usando una dosis total mínima de 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan ≤ 25 Kg: intramuscular, 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan entre 25 a 37,5 Kg: intramuscular, 11,25 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan > 37,5 Kg: intramuscular, 15 mg cada 4 semanas.

Mantenimiento: la dosis debe ser incrementada como sea necesario por incrementos de 3,75 mg cada 4 semanas, hasta una dosis total máxima de 15 mg cada 4 semanas.

Bioq. *Maria Eleria Rouge*
Aplicada
ERIOCHEM S.A.

Marisa Luis Moura
Dra. Marisa Luis Moura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

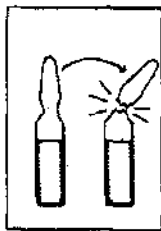
Forma de administración:

Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de Acetato de Leuprolida Eriochem de 3,75 mg se reconstituye con 1 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso.

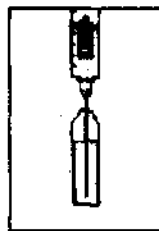
Emplear una aguja 22 G 1½ (40/70).

Instrucciones de uso:

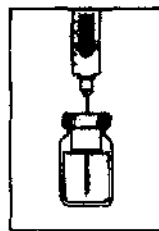
- 1- Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente esté en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)
- 2- Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)
- 3- Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)
- 4- Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)
- 5- Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)
- 6- Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.



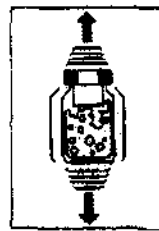
A



B



C



D



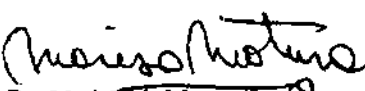
E

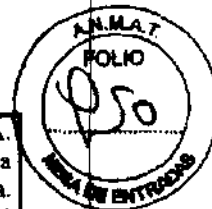
Estabilidad: debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

SOBREDOSIS

En la administración subcutánea en ratas de 250 a 500 veces más de la dosis recomendada en humanos, expresada en la base de peso corporal, dio como resultado disnea, disminución de la actividad e irritación local en el sitio de la inyección. No hay evidencia de que haya una contraparte clínica de este fenómeno. En los primeros ensayos clínicos que utilizaron acetato de leuprolida diaria administrada de forma subcutánea en pacientes con cáncer de próstata, dosis hasta de 20 mg diarios hasta durante dos años no causó efectos adversos que difieran de aquellos


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Leuprolida puede ser utilizada para un número de diferentes problemas médicos. Esto incluye el tratamiento de:

- Anemia causada por hemorragias de leiomiomas uterinos (tumores en el útero).
- pubertad precoz central, una condición que causa una pubertad temprana en los niños (antes de los 9 años de edad) y en las niñas (antes de los 8 años de edad).
- Cáncer de próstata, en hombres
- Cáncer de mama.
- Dolor debido a endometriosis, en mujeres.

La leuprolida es similar a la hormona liberada normalmente por el hipotálamo. Cuando se administra regularmente a hombres y niños, la leuprolida disminuye los niveles de testosterona. Reducir los niveles de testosterona en el cuerpo es una de las formas de tratar el cáncer de próstata.

Cuando se administra regularmente a mujeres y a niñas, leuprolida disminuye los niveles de estrógeno. Reducir la cantidad de estrógeno en el cuerpo es una de las formas de tratar la endometriosis. Mediante la disminución de los tumores en el útero, la leuprolida ayuda a parar la anemia al disminuir el sangrado vaginal de estos tumores. Se deben usar suplementos de hierro para ayudar al tratamiento de la anemia.

Cuando se administra a niños y niñas que experimentan pubertad temprana, la leuprolida disminuye el desarrollo de las áreas genitales en ambos sexos y el desarrollo de las mamas en las niñas. Esta medicina retarda la pubertad en un niño, solamente durante el tiempo que continúe recibiendo la medicina.

La supresión de estrógenos puede causar afinamiento de los huesos o enlentecer su crecimiento. Esto es un problema para las mujeres adultas cuyos huesos ya no crecen como los huesos de los niños. El retardo del crecimiento de los huesos es un efecto positivo en las niñas y en los niños en quienes el crecimiento de los huesos es tan rápido cuando la pubertad comienza demasiado temprano.

La leuprolida se debe administrar solo bajo la inmediata supervisión de su médico.

ANTES DE USAR Acetato de Leuprolida Eriochem:

A fin de decidir el uso de un medicamento Ud. debe tener en cuenta tanto los riesgos como los beneficios que éste le pueda provocar. Esta es una decisión que usted y su médico deben tomar. Para leuprolida se debe tener en cuenta lo siguiente:

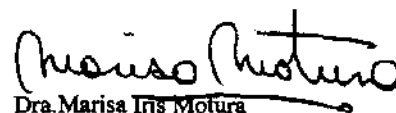
Alergias: comuníquese a su médico si Ud. ha tenido alguna vez, una reacción alérgica o inusual a la leuprolida, busarelina, gonadorelina, histrelina, o nafarelina.

Embarazo: consulte con su médico si usted intenta tener un hijo:

-Para hombres: la leuprolida puede causar esterilidad, la cual probablemente sea solamente temporánea. Asegúrese de haber discutido esto con su médico antes de recibir leuprolida.

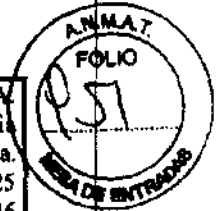
-Para mujeres: existe la posibilidad que la leuprolida pueda causar defectos congénitos si la toma después de haber quedado embarazada. También puede causar abortos si se toma durante el embarazo. Interrumpa inmediatamente este medicamento y consulte con su médico inmediatamente si usted piensa que ha quedado embarazada mientras está recibiendo leuprolida.


Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Lactancia: no se sabe si la leuprolida pasa a la leche materna. No obstante el uso de leuprolida no se recomienda durante la lactancia debido a que puede causar efectos no deseados en el recién nacido.

Niños: La leuprolida terminaría con sus efectos sobre los niños tratados por pubertad precoz central poco después que el niño termine de usarla y la pubertad avanzaría normalmente. No se sabe si el uso de leuprolida cerca de la pubertad causa cambio en los niños y en las niñas sobre su capacidad futura de tener hijos. Es importante que discuta con su doctor tanto los beneficios como los riesgos del uso de este medicamento.

Pacientes de edad avanzada: muchos medicamentos no han sido probados en estos pacientes. De este modo, no puede saberse si éstos actúan de la misma manera que en los adultos jóvenes. Aunque no hay información específica que compare el uso de leuprolida en las personas de edad avanzada con otros grupos, no se espera que cause efectos colaterales o problemas diferentes en los pacientes de edad avanzada.

Otros medicamentos: aunque ciertas medicinas no deben ser usadas juntas, en ciertos casos, 2 medicinas pueden ser usadas juntas aún si podría existir interacción. En estos casos su doctor puede cambiar la dosis o tomar otras precauciones si es necesario. Comuníquese a su doctor si usted está tomando otro medicamento prescrito o no prescrito.

Otros problemas médicos: la presencia de otros problemas médicos puede afectar el uso de leuprolida. Asegúrese de decirle a su médico si usted tiene otros problemas médicos, especialmente:

-Cambios en el sangrado vaginal de causa desconocida (para el uso en endometriosis o anemia debido a tumores de útero). La leuprolida puede retardar el diagnóstico o empeorar su condición. La razón del sangrado debería ser determinado antes del uso de leuprolida.

-Condiciones que incrementen los cambios de desarrollo de adelgazamiento óseo.

-Osteoporosis (huesos frágiles), antecedentes o antecedentes familiares es importante que su doctor sepa si usted ya ha tenido riesgo de osteoporosis. Algunas cosas que puedan incrementar el riesgo para contraer osteoporosis como fumar, abuso de alcohol y antecedentes familiares de osteoporosis o facilidad en quebrarse los huesos. Algunos medicamentos como corticoides o anticonvulsivos, pueden también causar adelgazamiento de huesos cuando se usan por largo tiempo.


-Problemas nerviosos causados por lesiones óseas en la espina (en el uso para cáncer de próstata).

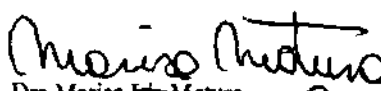
-Problemas en el pasaje de la orina (para el uso en cáncer de próstata); puede empeorar por un período corto de tiempo después de iniciar el tratamiento con leuprolida.

USO CORRECTO DE ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM:

Lea cuidadosamente las instrucciones para el paciente.

Use este medicamento sólo como se lo indique su médico. No use ni más ni menos medicamento del indicado. La cantidad exacta de medicamento que usted necesita ha sido cuidadosamente estudiada. Usar más de lo indicado puede aumentar la posibilidad de que se produzcan los efectos colaterales, mientras que usar menos, puede no mejorar su condición.


Bioq. María Eléna Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Moturo
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Para pacientes que reciben leuprolida para anemia causada por tumores de útero o para endometriosis:

Leuprolida a veces causa efectos indeseables tales como golpes de calor o disminución del interés sexual. También puede causar mayor dolor temporario cuando comience a usarla. De todos modos, es muy importante que usted continúe usando este medicamento, aún si comienza a sentirse mejor. No interrumpa esta medicina sin consultar antes con su médico.

Para pacientes que reciben leuprolida por cáncer de próstata:

Leuprolida a veces causa efectos indeseables tales como golpes de calor o disminución de la capacidad sexual. También puede causar mayor dolor temporario o dificultad al orinar, también hormigueo de las manos o de los pies o debilidad cuando comience a usarla. De todos modos, es muy importante que usted continúe usando este medicamento, aún si comienza a sentirse mejor. No interrumpa esta medicina sin consultar antes con su médico.

Cómo guardar este medicamento:

- * Manténgalo lejos del alcance de los niños.
- * Manténgalo lejos del calor y la luz directa.
- * No lo congele.
- * No guarde medicamentos vencidos o que ya no utilice. Asegúrese de que todo medicamento descartado esté fuera del alcance de los niños.

PRECAUCIONES MIENTRAS USA Acetato de Leuprolida Eriochem:

Es muy importante que su médico compruebe sus progresos en visitas regulares a fin de asegurarse que la medicina está actuando correctamente y detecte los efectos indeseables.

Para pacientes que reciben leuprolida por endometriosis o por anemia causada por tumores de útero:

Durante el tiempo que usted esté recibiendo leuprolida, su período menstrual puede no ser regular, o puede que no lo tenga directamente. Esto es de esperarse cuando se está tratando con este medicamento. Si la menstruación regular no comienza dentro de los 60 a 90 días después de haber interrumpido la medicación, consulte con su médico.


Durante el tiempo que esté recibiendo leuprolida, debería usar métodos anticonceptivos que no contengan hormonas. Si usted tiene cualquier duda acerca de esto, consulte con su médico.

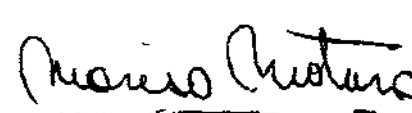
Si usted sospecha que ha quedado embarazada, interrumpa la medicación y consulte con su médico. Existe la posibilidad de que el uso continuo de leuprolida durante el embarazo pueda causar defectos congénitos o aborto.

EFFECTOS COLATERALES DE ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM:

Junto con los efectos necesarios, una medicina puede causar algunos efectos indeseables. Algunos de estos defectos tendrán signos o síntomas que usted podrá ver o sentir. Su médico puede observar otros mediante otras pruebas.

Consiga ayuda médica inmediatamente si se produce alguno de los siguientes efectos colaterales:


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Moura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Para adultos

Menos comunes: taquicardia irregular.

Raro: dolor en los huesos, músculos o articulaciones, cambios en el color de la piel facial, desmayo, respiración entrecortada, entumecimiento u hormigueo de manos y pies, tumefacción o hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, respiración entrecortada, rash cutáneo, urticaria, y/o picazón, disminución severa de la presión sanguínea repentina y colapso, tensión en el pecho o dificultad en la respiración.

En hombres adultos solamente:

Raros: dolor en el pecho, dolor en la ingle o en las piernas.

Consulte con su médico, tan pronto como sea posible si se producen cualquiera de los siguientes efectos colaterales:

Sólo para mujeres adultas:

Raros: ansiedad, engrosamiento de la voz, aumento del crecimiento del pelo, cambios en la personalidad, depresión mental, nerviosismo.

En niños:

Raros: dolor corporal, ardor, picazón, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la inyección, rash cutáneo.

En niñas solamente:

Raros: esperados dentro de las primeras semanas: sangrado uterino continuo, (hemorragia vaginal), flujo vaginal continuo (flujo vaginal blanco).

Pueden producirse otros efectos colaterales que generalmente no necesitan atención médica. Estos efectos colaterales pueden disminuir durante el tratamiento hasta que el organismo se acostumbre al medicamento. No obstante consulte con su médico si cualquiera de los siguientes efectos si continúan o son molestos:

Para adultos

Más comunes: sudoración y sensación de calor repentino (también denominados golpes de calor).

Menos comunes: visión borrosa, ardor, picazón, enrojecimiento, o hinchazón en el lugar de la inyección, disminución de la libido (disminución del interés sexual), vértigo, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, hinchazón de las piernas y de los pies, edema o aumento en la sensibilidad de las mamas, problemas para dormir, aumento de peso.

En mujeres adultas solamente:


Más comunes: sangrado vaginal leve, irregular, falta del período menstrual.


Menos comunes: ardor, sequedad o picazón de vagina, dolor pélvico.

En hombres adultos solamente:

Menos comunes: dolor de hueso, constipación, disminución del tamaño de los testículos, incapacidad de tener o mantener una erección.

Pueden producirse otros efectos colaterales que no hayan sido listados. Si se produce algún otro efecto colateral, consulte con su doctor.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Inés Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

PRESENTACION

Acetato de Leuprolida Eriochem 3,75 mg por 1 frasco ampolla más 1 ampolla
conteniendo disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22 G 1½.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o
comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas : (011) 4654-6648 / 4658-7777

Conservar por debajo de 25°C. Proteger de la luz. No congelar.

MANTENER ESTE PRODUCTO EN SU EMPAQUE HASTA SU USO.

Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado
para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.


Certificado N°:

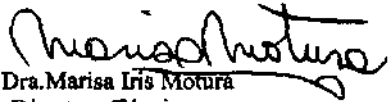
Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto.
Paraná, Entre Ríos.

Bibliografía: PDR 2010.

Revisión: Agosto / 2010.


Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM
ACETATO DE LEUPROLIDA

Polvo liofilizado para inyectable 7,5 mg

Venta bajo receta
Industria Argentina

FORMULA cuali-cuantitativa:

| | |
|---|----------|
| Cada frasco ampolla de Acetato de Leuprolida Eriochem de 7,50 mg | |
| Contiene: | |
| Acetato de leuprolida | 7,50 mg |
| Gelatina | 1,30 mg |
| PLGA* | 66,20 mg |
| Manitol | 13,20 mg |

* PLGA: copolímero de DL-ácido láctico/ácido glicólico (75:25 mol%)

Cada ampolla de disolvente contiene:

| | |
|-----------------------------|---------|
| Carboximetilcelulosa sódica | 7,5 mg |
| Manitol | 75,0 mg |
| Polisorbato 80 | 1,5 mg |
| Agua para inyección c.s.p. | 1,5 ml |


ACCION TERAPEUTICA: análogo de la hormona liberadora de gonadotrofinas.
Código ATC: LO2AE


INDICACIONES:

Aceptadas:

-**Tratamiento del carcinoma de próstata:** la leuprolida está indicada para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado, especialmente como una alternativa a la orquiectomía o de la administración de estrógenos.

-**Tratamiento de la pubertad precoz central:** la leuprolida está indicada para el tratamiento de la pubertad precoz central (PPC idiopática o neurogénica) en niños con comienzo de características sexuales secundarias antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. Antes de la iniciación de la terapia con leuprolida, el diagnóstico


Bioq. María Elena Rouge
ApoDERADA
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

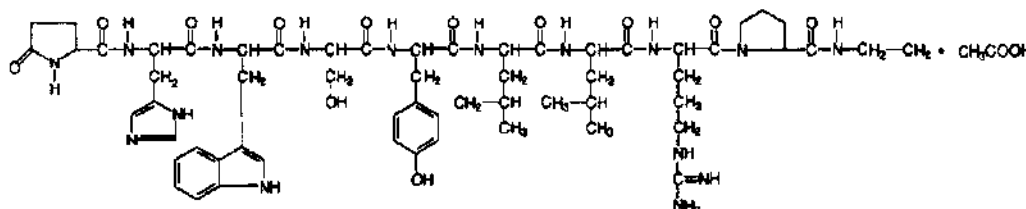
Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

clínico debe ser confirmado por una respuesta prepuberal a una prueba de estimulación a gonadorelina y por la edad ósea que está avanzada por lo menos 1 año respecto de la edad cronológica. El diagnóstico de PPC debería ser confirmado antes de la iniciación del tratamiento con leuprolida por la medida de esteroides sexuales séricos, medida, peso y niveles de gonadotropina basal y por respuesta a las pruebas de estimulación a gonadorelina, imágenes diagnósticas de cerebro (incluyendo pituitaria e hipotálamo) y realización de exámenes ultrasónicos pélvicos.

Antes de comenzar el tratamiento con leuprolida para PPC, es especialmente importante confirmar que el paciente está dispuesto a cumplir con los requerimientos de dosis y la frecuencia de monitoreo requerida por el médico durante las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento para asegurar que la supresión de la función pituitaria gonadal es rápida.

Fórmula:

**FARMACOLOGIA/FARMACOCINETICA:**

Nota: no se han realizado estudios farmacocinéticos del uso de leuprolida en niños.

Características físicoquímicas

Origen: análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, sintético

Peso molecular: leuprolida acetato 1269,48.


Mecanismo de acción/efecto

Semejante a lo que se produce naturalmente con la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), la administración inicial o intermitente de leuprolida simula la liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH) de la pituitaria anterior.

Carcinoma prostático: la liberación de LH y FSH desde la pituitaria anterior aumenta transitoriamente las concentraciones de testosterona y dehidrotestosterona en los hombres. De todos modos, la administración continua de leuprolida en el tratamiento del carcinoma de próstata suprime la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas, con una resultante disminución de las concentraciones de testosterona y una "castración médica".

Pubertad precoz central: después de la estimulación inicial de gonadotropinas y un incremento en la relación de desarrollo puberal, las concentraciones de testosterona y estradiol en niños y niñas disminuyen respectivamente a concentraciones prepuberales con la administración continua de dosis terapéuticas de leuprolida. Las concentraciones de gonadotropina estimulada y basal, también se reducen a niveles prepuberales. Como


Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

resultado, se detiene la menstruación, disminuye el desarrollo de los órganos reproductivos y la velocidad de la edad ósea se aproxima a lo normal, mejorando la posibilidad de los niños de alcanzar la altura adulta pronosticada. La discontinuación de la terapia con leuprolida, retorna las gonadotrofinas a niveles puberales y reanuda la maduración natural.

Otras acciones/efectos:

La leuprolida produce algunos efectos androgénicos en las mujeres.

Absorción:

Se estima que la biodisponibilidad después de la inyección intramuscular de la formulación depot es de alrededor del 90%.

Distribución:

El volumen de distribución a estado estacionario en los hombres luego de una dosis intravenosa única en voluntarios masculinos sanos, fue de 27 l.

Unión a proteínas:

Moderada (46%).

Biotransformación

Metabolizada a péptidos inactivos más pequeños, Metabolito I (una pentapeptidina), Metabolitos II y III (tripéptidos) y Metabolito IV (un dipéptido).

Vida media

Aproximadamente 3 hs luego de una dosis intravenosa de 1 mg en voluntarios masculinos sanos.

Comienzo de la acción

Se produce un incremento transitorio de las concentraciones de testosterona y estradiol dentro de la primera semana de terapia, pero la declinación a niveles de castración y postmenopáusicos, se produce dentro de las 2 a 4 semanas.

Tiempo para alcanzar la concentración máxima

3,75 mg depot: 4 hs.

7,5 mg depot: 4 hs.

22,5 mg depot: 4 hs.

Concentración plasmática máxima:

3,75 mg depot: 4,6 a 10,2 ng/ml.

7,5 mg depot: 20 ng/ml.

22,5 mg depot: 48,9 ng/ml.

Tiempo para alcanzar el efecto máximo

Amenorrea: generalmente se produce después de 1 a 2 meses de terapia.


Duración de la acción

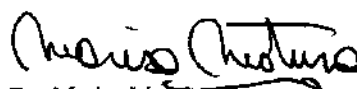
Sistema pituitario-gonadal: la función normal generalmente se restaura dentro de 4 a 12 semanas después de concluir con la terapia.

Amenorrea: el sangrado cíclico generalmente retorna dentro de los 60 a 90 días después de concluir con el tratamiento.

Eliminación

Menos del 5% de una dosis de 3,75 mg fue recuperada en la orina como droga sin metabolizar y como metabolito I.


Biq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Poblaciones especiales

No se han determinado las farmacocinéticas de la droga en pacientes con disfunciones hepáticas y renales.


Interacciones medicamentosas


No se han realizado estudios basados en la interacción farmacocinética droga-droga con ACETATO DE LEUPROLIDE. Sin embargo, debido a que el acetato de leuprolida es un péptido que se degrada principalmente por la peptidasa y no por las enzimas del citocromo P-450 como se demostró en estudios específicos, y la droga se une sólo en un 46% aproximadamente a las proteínas plasmáticas, no se espera que ocurran interacciones medicamentosas.

ESTUDIOS CLÍNICOS**Cáncer de Próstata**

En un estudio clínico abierto, no-comparativo, multicéntrico realizado con acetato de leuprolide 7,5 mg fueron enrollados 56 pacientes afectados por adenocarcinomas prostáticos estadio D₂ los cuales no hubieran recibido un tratamiento sistémico previo. Los objetivos del estudio fueron determinar si 7.5 mg de una formulación depot de leuprolide la cual fue inyectada una vez cada 4 semanas podría reducir y mantener los niveles séricos de testosterona en el rango de castración (≤ 50 ng/dL), evaluar la respuesta clínica, y para determinar la seguridad de la formulación. Durante las 24 semanas iniciales, los valores séricos de testosterona fueron medidos semanalmente, bisemanalmente, o cada 4 semanas, las determinaciones de la respuesta tumoral objetiva fueron realizadas durante las semanas 12 y 24 respectivamente. Cada paciente debería completar inicialmente la fase de tratamiento de 24 semanas, y el tratamiento debería ser continuado a discreción del investigador. Los datos obtenidos de durante las primeras 24 semanas iniciales de esta fase del tratamiento fueron resumidas en esta sección. En la mayoría de los pacientes, los valores séricos de testosterona se incrementaron en un 50% o más por encima de la línea de base durante la primera semana de tratamiento. Los niveles séricos de testosterona disminuyeron al rango de castración dentro de los 30 días de haber recibido la inyección inicial de la formulación depot en un 94% (51/54) de los pacientes, los cuales alcanzaron la supresión de los niveles de testosterona (2 pacientes fueron retirados del estudio antes de alcanzar los niveles de supresión) y dentro de los 66 días en todos los 54 pacientes. El promedio de supresión de los valores de testosterona sérica a los niveles de castración fue alcanzado durante la semana 3. El intervalo medio de dosificación entre ambas inyecciones fue de 28 días.

Un escape a los niveles de supresión (2 valores consecutivos de testosterona mayores a 50 ng/dL después de haber alcanzado los niveles de castración) fue notado en la semana 18 y estuvo asociado con un retraso substancial en la dosificación del medicamento. En este paciente, el valor de testosterona sérica retornó al rango de castración en la próxima determinación mensual. La testosterona sérica estuvo mínimamente por encima del rango de castración en una única ocasión para otros 4 pacientes. No se atribuyó una importancia clínicamente significativa a estas determinaciones de testosterona.


Bióq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Los endpoints secundarios de eficacia fueron evaluados incluyendo la respuesta tumoral objetiva, determinada por evaluaciones clínicas de la carga tumoral (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, y progresión), como así también los cambios en el status de la enfermedad local, evaluados por el examen digital rectal y cambios en los valores de la fosfatasa acida prostática.


Estas evaluaciones fueron realizadas durante las semanas 12 y 24. La respuesta tumoral objetiva mostró no progresión de enfermedad (respuesta parcial o completa o enfermedad estable) en el 77% (40/52) pacientes en la semana 12 y en el 84% (42/50) de los pacientes en la semana 24. La enfermedad local mejoró o permaneció estable en todos los pacientes (42) evaluados durante la semana 12 in en el 98% (41/42) de los pacientes evaluados en la semana 24. La fosfatasa acida prostática normalizó su valor o disminuyó el mismo durante la semana 12 y/o 24 en la mayoría de los pacientes que presentaban este valor elevado durante el baseline.


Se recomiendan monitoreos periódicos en los valores de PSA y testosterona sérica especialmente si mediante estas determinaciones se pudiese anticipar si la respuesta clínica o bioquímica al tratamiento no ha sido alcanzada.

Cabe destacar que los resultados de las determinaciones de testosterona son independientes de la metodología del ensayo. Sería deseable tener un cuidado especial en el tipo y precisión de la metodología del ensayo para tomar decisiones clínicas y terapéuticas adecuadas.

CONTRAINDICACIONES

1. Hipersensibilidad a GnRH, agonistas análogos de GnRH o cualquiera de los excipientes en ACETATO DE LEUPROLIDE.
2. Sangrado vaginal anormal no diagnosticado.
3. ACETATO DE LEUPROLIDE está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas mientras reciben la droga. El ACETATO DE LEUPROLIDE puede causar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada. Se observaron anomalías fetales importantes en conejos pero no en ratas luego de la administración de ACETATO DE LEUPROLIDE a lo largo de la gestación. Hubo un aumento en la mortalidad fetal y una disminución en los pesos fetales en ratas y conejos. (Ver la sección Embarazo). Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencias esperadas de las alteraciones en los niveles hormonales que ocasiona la droga. Si se usa esta droga durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se le administra esta droga, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial para el feto.
4. Uso en mujeres que están en período de lactancia. (Ver la sección Madres en período de lactancia).
5. El acetato de noretindrona está contraindicado para mujeres con las siguientes condiciones:
 - Tromboflebitis, trastornos tromboembólicos, apoplejía cerebral o una historia clínica con estas condiciones.
 - Marcada deficiencia hepática o enfermedad hepática.
 - Carcinoma de mama conocido o dudoso.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax: ++ 54 343 4979136


ADVERTENCIAS

No ha sido establecido de forma clínica el uso seguro del acetato de leuprolida o del acetato de noretindrona en el embarazo. Antes de comenzar con el tratamiento con ACETATO DE LEUPROLIDE, se debe descartar el embarazo.

Durante la primera etapa de la terapia, los esteroides sexuales se elevan por encima del nivel basal temporáneamente debido al efecto fisiológico de la droga. Como consecuencia, se puede observar un aumento en los signos y síntomas clínicos durante los primeros días de la terapia, pero esto se disipará con la continuidad de la terapia.

Rara vez se han registrado síntomas relacionados con proceso anafilactoide o asmático post-marketing.

Al comienzo del tratamiento en pacientes afectados por cáncer de próstata, al igual que otros agonistas LH-RH, causan incrementos en los niveles de séricos de testosterona en aproximadamente un 50% por encima de los valores del baseline durante la primera semana de tratamiento. Un empeoramiento transitorio de los síntomas, o la aparición de signos y síntomas adicionales del cáncer de próstata, pueden aparecer ocasionalmente durante las primeras semanas de tratamiento con las formulaciones depot de Acetato de Leuprolide. Un pequeño número de pacientes pueden experimentar un incremento temporario del dolor óseo, el cual puede ser manejado sintomáticamente. Así también como con otros agonistas LH-RH, se han reportado casos de obstrucción ureteral, y compresión de la médula espinal, los cual puede contribuir a producir parálisis con o sin complicaciones fatales.

PRECAUCIONES
Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados:

Los pacientes sensibles a gonadorelina (GnRH) o a análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH_a) como busirelina, goserelina, histrelina y nafarelina, pueden ser también sensibles a la leuprolida.

Carcinogenicidad: los adultos tratados con dosis de leuprolida tan altas como 10 mg por día por hasta 3 años y 20 mg por día por hasta 2 años no han mostrado anomalías clínicas de la pituitaria.

Los estudios en ratas y ratones durante dos años, a dosis diarias subcutáneas de 0,6 a 4 mg/kg de peso corporal y hasta 60 mg/kg, respectivamente, encontraron en las ratas un aumento en la incidencia de hiperplasia pituitaria benigna y adenomas pituitarios benignos a los 24 meses en las ratas. También hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis, de adenomas de célula de islotes pancreáticos, en las ratas hembra, y a las dosis más bajas, adenomas de células intersticiales en los testículos de las ratas macho.

Mutagenicidad: no se encontró evidencia de efectos mutagénicos en estudios de mutagenicidad realizados en sistemas bacterianos y en mamíferos.

Embarazo-Reproducción:
Fertilidad:

-En adultos masculinos: la supresión de la secreción de testosterona da como resultado deterioro de la fertilidad. No obstante estudios en adultos a los que se les administró leuprolida y análogos similares, han mostrado reversión de la supresión de la fertilidad cuando se interrumpió la administración del medicamento por un período de hasta 24 semanas.

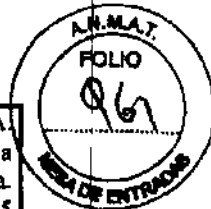
Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Ifis Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

1899

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



-En adultos femeninos: la leuprolida generalmente induce a la anovulación y a la amenorrea. Este efecto es reversible y el tiempo promedio para retomar a la menstruación es de alrededor de 60 a 90 días luego de interrumpir el tratamiento. Durante la terapia con leuprolida, debería usarse un método anticonceptivo no hormonal.

-Niños: los post-tratamientos a largo plazo seguidos de estudios de fertilidad en niños tratados por PPC, no han sido realizados.

Estudios en animales en ratas y monos adultos y prepuberales, a los que se les administraba leuprolida u otros análogos GnRH, mostraron recuperación de la función reproductiva. Las ratas macho y hembra prematuras, a las que se les administró leuprolida en un estudio, fueron normales cuando se las comparó con controles, aún a través de investigación histológica mostraron que la degeneración tubular en los testículos, se produjo después de un período de recuperación. La descendencia de ambos sexos, pareció ser normal.

-Embarazo: no se recomienda el uso de leuprolida durante el embarazo, puede producirse aborto espontáneo.

Se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento. Estudios en conejos a dosis de 0,00024; 0,0024; y 0,024 mg/kg (1/600 a 1/6 la dosis humana, 1/1200 a 1/12 la dosis pediátrica humana) en el día 6 de embarazo, encontraron un aumento relacionado con la dosis de las principales anomalías fetales; estos efectos no se produjeron con dosis similares en ratas. Las dos dosis más altas en conejos y la dosis más alta en ratas fueron asociadas con un aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal.

Lactancia: no se sabe si la leuprolida pasa a la leche materna. No obstante debido a los potenciales efectos adversos en los niños generalmente no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con la leuprolida.

Pediátricos: los estudios realizados hasta la fecha, no han demostrado problemas pediátricos específicos que podrían limitar el uso de leuprolida en niños.


Geriátricos: no se han realizado estudios apropiados en la población geriátrica sobre la relación de la edad a los efectos de la leuprolida. De todos modos, esta medicación es frecuentemente usada en los pacientes de edad avanzada, especialmente para el tratamiento de carcinoma prostático y no se espera que se produzcan problemas geriátricos-específicos que limiten el uso de leuprolida en los pacientes de edad avanzada.

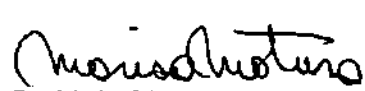
Alteración de los valores de laboratorio: las siguientes interacciones han sido seleccionadas en base a su potencial significancia clínica.

-Con los resultados de las pruebas de diagnóstico: pruebas de la función gonadal y pruebas de función pituitaria gonadotrófica: la dosis terapéutica de leuprolida suprime el sistema feed back pituitario-gonadal, la función inicial generalmente se recupera dentro de los 3 meses después de interrumpir el tratamiento.

-Pruebas de Laboratorio Fisiológicas:

- Concentración de fosfatasa ácida sérica: se pueden producir aumentos transitorios al comienzo del tratamiento de carcinoma prostático, pero generalmente disminuyen hasta cerca de los valores iniciales en la cuarta semana.


Bioq. María Elena Rouge
Apodrada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motta
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
 Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

- Alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) y lactodehidrogenasa (LDH): los valores pueden estar incrementados.
- Estradiol: las concentraciones séricas están generalmente aumentadas durante las primeras semanas de terapia en adultos femeninos, pero luego disminuyen a niveles postmenopausia.
- Lipoproteínas de baja densidad, colesterol total y triglicéridos: las concentraciones pueden estar incrementadas.
- Plaquetas y leucocitos: pueden disminuir, la disminución de plaquetas puede ser transitoria, retornando a la normalidad durante el tratamiento.
- Concentraciones de testosterona sérica: generalmente aumentan durante la primera semana de terapia para carcinoma prostático pero luego disminuyen; los niveles de castración se alcanzan dentro de las 2 a 4 semanas.

Monitoreo del paciente: las siguientes determinaciones son especialmente importantes en el seguimiento de pacientes (en algunos pacientes, se pueden realizar otras determinaciones, dependiendo de su condición):

Medida de la densidad ósea: recomendada como necesaria para monitorear la respuesta del paciente durante el uso de leuprolida a largo plazo, incluyendo en el tratamiento de endometriosis de más de 6 meses.

Para tratamiento de pubertad precoz central:

Determinaciones de velocidad de crecimiento lineal óseo y velocidad de edad ósea y estudios por imágenes: recomendados antes de la iniciación del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento, comenzando 3 a 6 meses después de la iniciación del tratamiento, los estudios de imágenes por diagnóstico, deberían incluir radiografías de la mano y muñeca izquierda (o de la mano y muñeca que no se dominan) para la determinación de la edad ósea, ultrasonografía pélvica y resonancia magnética de cerebro.


Concentraciones séricas de dehidroepiandrosterona, estradiol, hormona foliculo estimulante, gonadotropina coriónica humana, hidroxiprogesterona, hormona luteinizante, prolactina y testosterona: recomendadas antes de iniciar el tratamiento para establecer la respuesta gonadotrófica prepuberal. Si la supresión de la función pituitaria gonadal no se manifiesta dentro de las 6 a 8 semanas de inicio de la terapia con leuprolida y la falta del consentimiento del paciente es descartada, la leuprolida debe ser interrumpida y el diagnóstico de precocidad sexual independiente de gonadotropina debería ser considerado. Otras posibles causas de precocidad sexual incluyen hiperplasia adrenal, testotoxicosis y tumores hipotalámicos o testiculares.


Pruebas de estimulación de la hormona liberadora de gonadotropina: recomendadas antes de iniciar el tratamiento para establecer la respuesta gonadotrófica prepuberal.

Pruebas de embarazo: recomendada si el tratamiento no se comienza durante la menstruación y en pacientes con ciclos menstruales anormales.

Para tratamiento de carcinoma prostático:

Obstrucción del tracto urinario o antecedentes: la obstrucción del tracto urinario existente, debería ser tratada antes de comenzar con el tratamiento con leuprolida; para pacientes con


 Bioq. María Elena Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

antecedentes de obstrucción del tracto urinario, existe una mayor incidencia de enfermedad durante el tratamiento inicial con leuprolida, debido al incremento inicial en las concentraciones de testosterona sérica; se recomienda un estrecho monitoreo durante los primeros meses de tratamiento; puede ser necesaria la cateterización.

Metástasis vertebral: empeoramiento de los síntomas durante las primeras semanas de terapia con leuprolida, con riesgo de problemas neurológicos, incluyendo parálisis.

Concentraciones de fosfatasa ácida, prostática plasmática y/o concentraciones de antígeno prostático-específico, y concentraciones de testosterona sérica: se recomiendan a intervalos periódicos para monitorear la respuesta.

Scan óseo: recomendado como necesario para monitorear la respuesta en pacientes con riesgo de metástasis vertebral.

Estudios de imágenes: pielograma intravenoso, tomografía computarizada y/o ultrasonografía, deben ser usadas para diagnosticar o medir los pacientes con riesgo de uropatía obstructiva, son especialmente importantes durante las primeras semanas de terapia.

EFFECTOS COLATERALES/ADVERSOS

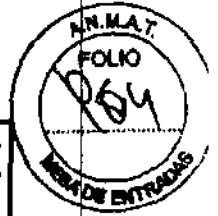
REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos: En cáncer de Próstata Hormono dependiente.

| LEUPROLIDE 7.5 mg (N=56) | | |
|--|----|--------|
| | N | (%) |
| * Debido a la disminución de los niveles de testosterona se pueden esperar efectos psicológicos. | | |
| Corporales | | |
| Dolor generalizado | 13 | (23.2) |
| Infección | 3 | (5.4) |
| Sistema Cardiovascular | | |
| Flashes de calor/sudoración | 32 | (57.1) |
| Sistema Digestivo | | |
| Alteraciones gastrointestinales | 8 | (14.3) |
| Alteraciones Metabólicas y Nutricionales | | |
| Edema | 8 | (14.3) |
| Sistema Nervioso | | |
| Disminución de la Libido | 3 | (5.4) |
| Sistema Respiratorio | | |
| Alteraciones Respiratorias | 6 | (10.7) |
| Sistema Urogenital | | |
| Alteraciones Urinarias | 7 | (12.5) |
| Impotencia | 3 | (5.4) |
| Atrofia Testicular | 3 | (5.4) |

Bioq. María Elena Rouge
Apo. Gerada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

En el mismo estudio clínico las siguientes reacciones adversas, fueron reportadas en menos del 5% de los pacientes tratados con ACETATO DE LEUPROLIDE 7,5 mg.

Corporales: Astenia, Celulitis, Fiebre, Dolor de Cabeza, Reacción en el sitio de inyección, Neoplasma.

Sistema Cardiovascular: Angina, Insuficiencia Cardíaca Congestiva;

Sistema Digestivo: Anorexia, Disfagia, Eructos, úlcera Péptica.

Sistemas Hemato-Linfático: Equimosis.

Sistema Músculo Esquelético: Mialgias.

Sistema Nervioso: Agitación, Insomnio/alteraciones del sueño, Alteraciones Neuromusculares.

Sistema Respiratorio: Enfisema, Hemoptisis, edema pulmonar, incremento del esputo.

Piel y faneras: Alteraciones en cabello, reacciones cutáneas.

Sistema Urogenital: Balanitis, aumento del volumen mamario, infección del tracto urinario.

Laboratorio: Se observaron anomalías en ciertos parámetros, pero la relación de estas anomalías con la droga del estudio fue muy difícil de determinar en esta población.

Las alteraciones de estos parámetros fueron registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes en la visita final: disminución de la albumina, disminución de la hemoglobina/hematocrito, disminución de la fosfatasa ácida prostática, disminución de las proteínas totales, disminución de la sensibilidad del test urinario de gravidez, hiperglucemia, hiperuricemia, incremento del BUN, aumento de la creatinina, aumento de los valores en los test de función hepática (AST, LDH), aumento de los valores del fósforo, aumento del número de plaquetas aumento de la fosfatasa ácida prostática, aumento del colesterol total, aumento de la sensibilidad al test de embarazo urinario, leucopenia.

Durante el proceso de **farmacovigilancia post marketing**, el cual incluyó otras formas de dosificación y otras poblaciones de pacientes, se reportaron los siguientes eventos adversos. Síntomas compatibles con una reacción anafilácticoidea o un proceso asmático fueron raramente reportadas (incidencia aproximada 0.002%). Rash, urticaria, and fotosensibilidad han sido también reportadas.

Reacciones localizadas en el sitio de inyección las cuales incluyeron induración y abscesos fueron reportados.

Síntomas tales como fibromialgia (ej. Dolor articular y muscular, cefaleas, alteraciones del sueño, distress gastrointestinal respiración entrecortada) fueron reportadas individualmente y en forma colectiva.

Sistema Cardiovascular: Hipotensión arterial, Infarto de Miocardio, Embolismo Pulmonar.


Sistemas Hemático y Linfático: Disminución del recuento de blancos.

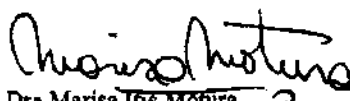
SNC y periférico: Convulsiones, neuropatía periférica, fractura/parálisis espinal.

Sistema Endocrino: Diabetes.

Sistema Musculo-esquelético: Síntomas leves de Tenosinovitis.

Sistema Urogenital: Dolor Prostático.


Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Mótura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Cambios en la densidad mineral ósea: Disminuciones en la densidad mineral ósea han sido reportados en la literatura médica en hombres a los cuales se les ha realizado una orquitectomía o aquellos que fueron tratados con un agonista LH-RH. En un estudio clínico, 25 hombres afectados por cáncer de próstata, 12 de ellos fueron tratados previamente con leuprolide durante por lo menos 6 meses, los cuales fueron sometidos a estudios de densitometría ósea por padecer dolor óseo. El grupo tratado con leuprolide demostró scores de densidad ósea menor que el grupo control. Este concepto puede anticipar que hombres tratados durante períodos prolongados con medicamentos que produzcan una castración médica afectaría la densidad mineral ósea.

Apoplejía Pituitaria: Durante la farmacovigilancia postmarketing, casos raros de apoplejía pituitaria (un síndrome clásico secundario a un infarto de la glándula pituitaria) han sido reportado luego de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas). En algunos de estos casos, un adenoma pituitario fue diagnosticado, la mayoría de los casos de apoplejía pituitaria ocurrieron dentro de las dos semanas de haber recibido la primera dosis, y algunos dentro de la primera hora. En estos casos la apoplejía pituitaria se presentó con un dolor de cabeza súbito, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del status mental y algunas veces colapso cardiovascular. Se requirió atención médica inmediata para estos pacientes.

En dos estudios clínicos realizados en chicos afectados por pubertad precoz central, en el 2% o más, de los pacientes que recibieron esta medicación las siguientes reacciones adversas fueron reportadas por tener una posible o probable relación con la droga de acuerdo al criterio de los médicos tratantes.

Tabla 1

| Reacciones Adversas reportadas por tener una probable o posible relación con la droga del estudio en el 2% o más de los pacientes tratados. | |
|---|---------------|
| Número de Pacientes | N = 397 (%) |
| Dolor Generalizado | 6(2) |
| Acné/Seborrea | 8(2) |
| Reacciones en el sitio de inyección incluyendo absceso, rash y eritema multiforme | 21(5) 8(2) |
| Vaginitis/sangrado/descarga vaginal | 8(2) |

Reacciones Adversas Menos Comunes a la droga de acuerdo a los estudios clínicos (< 2%)

En estos mismos estudios, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en menos del 2% de los pacientes.

Corporales: olor corporal, fiebre, dolor de cabeza, infección, hipertrofia.

Sistema Cardiovascular: síncope, vasodilatación.

Sistema Digestivo: disfagia, gingivitis, náuseas/vómitos.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Ivoturo
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.

Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136

Sistema Endocrino: madurez sexual acelerada.**Alteraciones Metabólicas y Nutricionales:** edema periférico, aumento de peso.**Sistema Nervioso:** nerviosismo, alteraciones de la personalidad, somnolencia, labilidad emocional.**Sistema Respiratorio:** epistaxis;**Sistema Tegumentario:** alopecia, estrías cutáneas, urticaria;**Sistema Urogenital:** alteraciones cervicales, ginecomastia/alteraciones, incontinencia urinaria.**SOBREDOSIS**

En la administración subcutánea en ratas de 250 a 500 veces más de la dosis recomendada en humanos, expresada en la base de peso corporal, dio como resultado disnea, disminución de la actividad e irritación local en el sitio de la inyección. No hay evidencia de que haya una contraparte clínica de este fenómeno. En los primeros ensayos clínicos que utilizaron acetato de leuprolida diaria administrada de forma subcutánea en pacientes con cáncer de próstata, dosis hasta de 20 mg diarios hasta durante dos años no causó efectos adversos que difieran de aquellos observados con la dosis de 1 mg diario.

CONSULTA AL PACIENTE

El médico debe advertir al paciente sobre lo siguiente:

Antes de usar Acetato de Leuprolida Eriochem:

Condiciones que afectan su uso, especialmente:

-Sensibilidad a gonadorelina (GnRH), leuprolida u otros análogos GnRH o a otros productos de la formulación.

-Embarazo/reproducción:

En mujeres y hombres: puede dañar la fertilidad suprimiendo la producción de espermatozoides en los hombres y causar anovulación en la mayoría de las mujeres, generalmente reversible luego de discontinuar la terapia.

En las mujeres: no se recomienda durante el embarazo; puede causar abortos espontáneos, causa defectos de nacimiento en animales.

-Lactancia: no se recomienda su uso en las madres que amamantan.

Otros problemas médicos, especialmente hemorragia vaginal anormal no diagnosticada (para endometriosis o leiomiomas uterinos) u obstrucción del tracto urinario (para carcinoma prostático) o metástasis vertebral (para carcinoma prostático y mamario).

Uso apropiado de Acetato de Leuprolida Eriochem:

-Leer cuidadosamente las instrucciones para el paciente que se adjuntan al medicamento.

-Es importante no usar ni más ni menos medicamento que el prescrito.

-Es importante no interrumpir la medicación a pesar de los efectos colaterales.

-Dosificar correctamente.

-Conservar correctamente.

Precauciones mientras usa Acetato de Leuprolida Eriochem:

-Es importante el estrecho monitoreo por parte del médico.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136

Advertir sobre el uso de anticonceptivos no hormonales durante la terapia; no usar anticonceptivos orales.

Interrumpir la medicación y consultar con su médico si se sospecha embarazo.

Efectos secundarios/adversos:

-Signos de potenciales efectos colaterales, especialmente arritmias cardíacas o palpitaciones (adultos), anafilaxias (adultos) dolor óseo, muscular o en las articulaciones (en adultos), síncope (adultos), efectos androgénicos en mujeres (adultas) cambios en la personalidad o en el carácter en mujeres (adultas), angina o infarto miocárdico en hombres (adultos), embolia pulmonar en hombres (adultos), tromboflebitis en hombres (adultos), dolor corporal (en niños), reacciones en el lugar de la inyección (en niños), rash cutáneo (en niños), sangrado uterino en mujeres continuo (niñas) y descarga vaginal continua (niñas).

INFORMACION GENERAL DE DOSIS

-Se recomienda que la inyección depot intramuscular sea administrada por el médico.

-La leuprolida tiene aproximadamente de 15 a 50 veces la actividad de la hormona liberadora de la hormona luteinizante que se produce naturalmente (LHRH), y de 80 a 100 veces la actividad de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadorelina).

Para tratamiento de pubertad precoz central:

La dosis debe ser individual para cada paciente y titulada hasta que el eje pituitario gonadal sea suprimido de acuerdo a los parámetros clínicos o de laboratorio. Generalmente la dosis que suprime adecuadamente el eje pituitario gonadal es apropiada para la terapia completa, no obstante no existen datos suficientes para guiar el ajuste de la dosis como un cambio en el peso del niño, una consecuencia especial para niños que han comenzado la terapia a muy temprana edad a dosis bajas. Se requiere un cuidadoso monitoreo para la supresión del eje pituitario gonadal, especialmente 1 a 2 meses después de la iniciación del tratamiento o luego de cambios en la dosis.

Si el paciente tolera y responde a la terapia con leuprolida, el tratamiento debería continuar hasta que se desee la reaparición de la pubertad. La interrupción de la terapia debería ser considerada antes de los 11 años en las niñas y de los 12 años en los niños. La función normal del eje pituitario gonadal se recupera dentro de las 4 a 12 semanas después de interrumpir el tratamiento.

Para tratamiento de carcinoma prostático:


Los pacientes que reciben leuprolida, deben estar bajo la supervisión de un médico experimentado en terapia con agentes antineoplásicos.


Empeoramientos aislados en corto tiempo de síntomas neurológicos pueden contribuir a parálisis con o sin complicaciones fatales en pacientes con metástasis vertebral. Para pacientes de riesgo, la terapia debe ser iniciada con inyecciones de leuprolida diarias por las primeras 2 semanas para observar la reacción del paciente, ya que el empeoramiento de los síntomas requieren ocasionalmente interrumpir la terapia y posiblemente intervención quirúrgica.

Para tratamiento de efectos adversos:

Tratamiento recomendado:

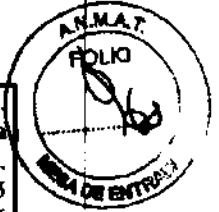
-Dolor óseo: analgésico oral suave con reposo o si es severo, narcóticos parenterales. El dolor óseo generalmente se calma después de las 2 semanas.


Biq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motta
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



-Empeoramiento de obstrucción urinaria en el tratamiento de carcinoma prostático: cateterización. La obstrucción urinaria generalmente desaparece después de las primeras semanas de terapia con leuprolida.

POSOLOGIA PARENTERAL:

Acetato de Leuprolida Eriochem, Inyectable Liofilizado Depot.

Dosis usual para adultos:

-**Carcinoma de próstata:** según criterio médico.

- intramuscular, 7,5 mg una vez al mes (Sugerido en USA – CANADA).

- intramuscular o subcutánea 3,75 mg una vez al mes (Sugerido en EUROPA – JAPÓN).

Dosis usual pediátrica:

-**Pubertad precoz central:**

Inicial: intramuscular, 0,3 mg por Kg de peso corporal cada 4 semanas, usando una dosis total mínima de 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan ≤ 25 Kg: intramuscular, 7,5 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan entre 25 a 37,5 Kg: intramuscular, 11,25 mg cada 4 semanas.

Para niños que pesan > 37,5 Kg: intramuscular, 15 mg cada 4 semanas.

Mantenimiento: la dosis debe ser incrementada como sea necesario por incrementos de 3,75 mg cada 4 semanas, hasta una dosis total máxima de 15 mg cada 4 semanas.

Forma de administración:

Cada frasco ampolla de microesferas liofilizadas de Acetato de Leuprolida Eriochem, de 7,5 mg se reconstituye con 1 ml de disolvente. Agitar bien hasta suspensión homogénea de aspecto lechoso.

Emplear una aguja 22 G 1½ (40/70).

Instrucciones de uso:

1-Verificar que todo el contenido de la ampolla de disolvente esté en el cuerpo de la ampolla. Presionar hasta romper el cuello de la ampolla. (A)

2-Con la aguja y jeringa que provee el kit, extraer 1 ml de disolvente. Desechar el resto. (B)

3-Retirar la tapa de plástico del frasco ampolla e inyectar el disolvente dentro del frasco. (C)

4-Agitar el frasco ampolla de manera de obtener una suspensión uniforme de aspecto lechoso. (D)

5-Extraer todo el contenido del frasco ampolla inclinando levemente el frasco ampolla y colocando el bisel de la aguja en el fondo del mismo. No invertir el frasco ampolla. (E)

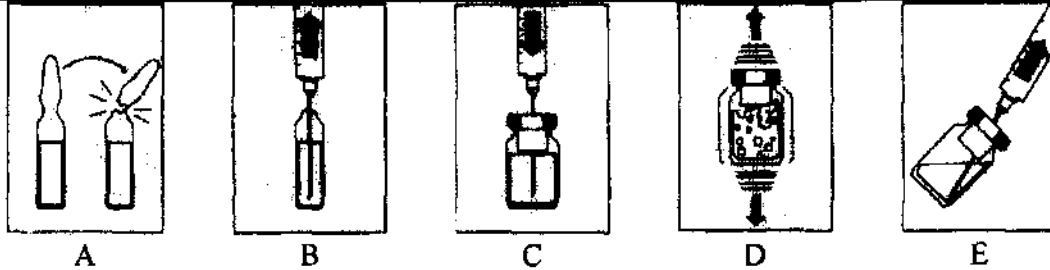
6-Desinfectar la piel donde va a ser aplicada la inyección e inyectar el contenido de la jeringa utilizando la segunda aguja que provee el kit.

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Luis Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



Estabilidad: debido a que la leuprolida liofilizada y el disolvente, no contienen conservantes, la suspensión reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación y toda porción no usada debe ser desechada.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Leuprolida puede ser utilizada para un número de diferentes problemas médicos. Esto incluye el tratamiento de:

- Anemia causada por hemorragias de leiomiomas uterinos (tumores en el útero).
- Pubertad precoz central, una condición que causa una pubertad temprana en los niños (antes de los 9 años de edad) y en las niñas (antes de los 8 años de edad).
- Cáncer de próstata, en hombres
- Cáncer de mama.
- Dolor debido a endometriosis, en mujeres.


La leuprolida es similar a la hormona liberada normalmente por el hipotálamo. Cuando se administra regularmente a hombres y niños, la leuprolida disminuye los niveles de testosterona. Reducir los niveles de testosterona en el cuerpo es una de las formas de tratar el cáncer de próstata.

Cuando se administra regularmente a mujeres y a niñas, leuprolida disminuye los niveles de estrógeno. Reducir la cantidad de estrógeno en el cuerpo es una de las formas de tratar la endometriosis. Mediante la disminución de los tumores en el útero, la leuprolida ayuda a parar la anemia al disminuir el sangrado vaginal de estos tumores. Se deben usar suplementos de hierro para ayudar al tratamiento de la anemia.

Cuando se administra a niños y niñas que experimentan pubertad temprana, la leuprolida disminuye el desarrollo de las áreas genitales en ambos sexos y el desarrollo de las mamas en las niñas. Esta medicina retarda la pubertad en un niño, solamente durante el tiempo que continúe recibiendo la medicina.

La supresión de estrógenos puede causar afinamiento de los huesos o entretener su crecimiento. Esto es un problema para las mujeres adultas cuyos huesos ya no crecen como los huesos de los niños. El retardo del crecimiento de los huesos es un efecto positivo en las niñas y en los niños en quienes el crecimiento de los huesos es tan rápido cuando la pubertad comienza demasiado temprano.

La leuprolida se debe administrar solo bajo la inmediata supervisión de su médico.


Bioq. María Eleña Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Mariá Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.

 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
 Avelaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Tel.: ++ 54 343 4979125

Fax.: ++ 54 343 4979136


ANTES DE USAR ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM:

A fin de decidir el uso de un medicamento Ud. debe tener en cuenta tanto los riesgos como los beneficios que éste le pueda provocar. Esta es una decisión que usted y su médico deben tomar. Para leuprolida se debe tener en cuenta lo siguiente:

Alergias: comuníquese a su médico si Ud. ha tenido alguna vez, una reacción alérgica o inusual a la leuprolida, busserelina, gonadorelina, histrelina, o nafarelina.

Embarazo: consulte con su médico si usted intenta tener un hijo:

-Para hombres: la leuprolida puede causar esterilidad, la cual probablemente sea solamente temporánea. Asegúrese de haber discutido esto con su médico antes de recibir leuprolida.

-Para mujeres: existe la posibilidad de que la leuprolida pueda causar defectos congénitos si la toma después de haber quedado embarazada. También puede causar abortos si se toma durante el embarazo. Interrumpa inmediatamente este medicamento y consulte con su médico inmediatamente si usted piensa que ha quedado embarazada mientras está recibiendo leuprolida.

Lactancia: no se sabe si la leuprolida pasa a la leche materna. No obstante el uso de leuprolida no se recomienda durante la lactancia debido a que puede causar efectos no deseados en el recién nacido.

Niños: La leuprolida terminaría con sus efectos sobre los niños tratados por pubertad precoz central poco después que el niño termine de usarla y la pubertad avanzaría normalmente. No se sabe si el uso de leuprolida cerca de la pubertad causa cambio en los niños y en las niñas sobre su capacidad futura de tener hijos. Es importante que discuta con su doctor tanto los beneficios como los riesgos del uso de este medicamento.

Pacientes de edad avanzada: muchos medicamentos no han sido probados en estos pacientes. De este modo, no puede saberse si éstos actúan de la misma manera que en los adultos jóvenes. Aunque no hay información específica que compare el uso de leuprolida en las personas de edad avanzada con otros grupos, no se espera que cause efectos colaterales o problemas diferentes en los pacientes de edad avanzada.

Otros medicamentos: aunque ciertas medicinas no deben ser usadas juntas, en ciertos casos, 2 medicinas pueden ser usadas juntas aún si podría existir interacción. En estos casos su doctor puede cambiar la dosis o tomar otras precauciones si es necesario. Comuníquese a su doctor si usted está tomando otro medicamento prescrito o no prescrito.


Otros problemas médicos: la presencia de otros problemas médicos puede afectar el uso de leuprolida. Asegúrese de decirle a su médico si usted tiene otros problemas médicos, especialmente:

-Cambios en el sangrado vaginal de causa desconocida (para el uso en endometriosis o anemia debido a tumores de útero). La leuprolida puede retardar el diagnóstico o empeorar su condición. La razón del sangrado debería ser determinado antes del uso de leuprolida.

-Condiciones que incrementen los cambios de desarrollo de adelgazamiento óseo.

-Osteoporosis (huesos frágiles), antecedentes o antecedentes familiares es importante que su doctor sepa si usted ya ha tenido riesgo de osteoporosis. Algunas cosas que puedan incrementar el riesgo para contraer osteoporosis como fumar, abuso de alcohol y antecedentes familiares de osteoporosis o facilidad para padecer fracturas óseas. Algunos


 Bioq. María Elvira Rouge
 Apoderada
 ERIOCHEM S.A.


 Dra. Marisa Iris Motura
 Directora Técnica
 ERIOCHEM S.A.


ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



medicamentos como corticoides o anticonvulsivos, pueden también causar adelgazamiento de huesos cuando se usan por largo tiempo.

-Problemas nerviosos causados por lesiones óseas en la espina (en el uso para cáncer de próstata).

-Problemas en el pasaje de la orina (para el uso en cáncer de próstata); puede empeorar por un período corto de tiempo después de iniciar el tratamiento con leuprolida.

USO CORRECTO DE ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM:

Lea cuidadosamente las instrucciones para el paciente.

Use este medicamento sólo como se lo indique su médico. No use ni más ni menos medicamento del indicado. La cantidad exacta de medicamento que usted necesita ha sido cuidadosamente estudiada. Usar más de lo indicado puede aumentar la posibilidad de que se produzcan los efectos colaterales, mientras que usar menos, puede no mejorar su condición.

Para pacientes que reciben leuprolida por cáncer de próstata:

Leuprolida a veces causa efectos indeseables tales como golpes de calor o disminución de la capacidad sexual. También puede causar mayor dolor temporario o dificultad al orinar, también hormigueo de las manos o de los pies o debilidad cuando comience a usarla. De todos modos, es muy importante que usted continúe usando este medicamento, aún si comienza a sentirse mejor. No interrumpa esta medicina sin consultar antes con su médico.

Cómo guardar este medicamento:

- * Manténgalo lejos del alcance de los niños.
- * Manténgalo lejos del calor y la luz directa.
- * No lo congele.
- * No guarde medicamentos vencidos o que ya no utilice. Asegúrese de que todo medicamento descartado esté fuera del alcance de los niños.

PRECAUCIONES MIENTRAS USA ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM:

Es muy importante que su médico compruebe sus progresos en visitas regulares a fin de asegurarse que la medicina está actuando correctamente y detecte los efectos indeseables.

EFFECTOS COLATERALES DE ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM:

Junto con los efectos necesarios, una medicina puede causar algunos efectos indeseables. Algunos de estos defectos tendrán signos o síntomas que usted podrá ver o sentir. Su médico puede observar otros mediante otras pruebas.

Consiga ayuda médica inmediatamente si se produce alguno de los siguientes efectos colaterales:

Para adultos

Menos comunes: taquicardia irregular.

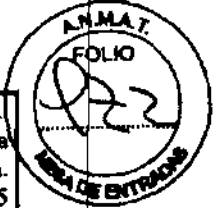
Raro: dolor en los huesos, músculos o articulaciones, cambios en el color de la piel facial, desmayo, respiración entrecortada, entumecimiento u hormigueo de manos y pies, tumefacción o hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, respiración entrecortada,

Bioq. María Elena Rouge
Apoderada
ERIOCHEM S.A.

Dra. Marisa Lis Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136



rash cutáneo, urticaria, y/o picazón, disminución severa de la presión sanguínea repentina y colapso, tensión en el pecho o dificultad en la respiración.

En hombres adultos solamente:

Raros: dolor en el pecho, dolor en la ingle o en las piernas.

Consulte con su médico, tan pronto como sea posible si se producen cualquiera de los siguientes efectos colaterales:

Sólo para mujeres adultas:

Raros: ansiedad, engrosamiento de la voz, aumento del crecimiento del pelo, cambios en la personalidad, depresión mental, nerviosismo.

En niños:

Raros: dolor corporal, ardor, picazón, enrojecimiento o hinchazón en el lugar de la inyección, rash cutáneo.

En niñas solamente:

Raros: esperados dentro de las primeras semanas: sangrado uterino continuo, (hemorragia vaginal), flujo vaginal continuo (flujo vaginal blanco).

Pueden producirse otros efectos colaterales que generalmente no necesitan atención médica. Estos efectos colaterales pueden disminuir durante el tratamiento hasta que el organismo se acostumbre al medicamento. No obstante consulte con su médico si cualquiera de los siguientes efectos continúan o son molestos:

Para adultos

Más comunes: sudoración y sensación de calor repentino (también denominados golpes de calor).

Menos comunes: visión borrosa, ardor, picazón, enrojecimiento, o hinchazón en el lugar de la inyección, disminución de la libido (disminución del interés sexual), vértigo, dolor de cabeza, náuseas o vómitos, hinchazón de las piernas y de los pies, edema o aumento en la sensibilidad de las mamas, problemas para dormir, aumento de peso.

En mujeres adultas solamente:

Más comunes: sangrado vaginal leve, irregular, falta del período menstrual.

Menos comunes: ardor, sequedad o picazón de vagina, dolor pélvico.

En hombres adultos solamente:

Menos comunes: dolor óseo, constipación, disminución del tamaño de los testículos, incapacidad de tener o mantener una erección.

Pueden producirse otros efectos colaterales que no hayan sido listados. Si se produce algún otro efecto colateral, consulte con su doctor.

PRESENTACION**ACETATO DE LEUPROLIDA ERIOCHEM:**

7,5 mg por 1 frasco ampolla más 1 ampolla conteniendo disolvente, 1 jeringa descartable y 2 agujas 22 G 1½.


Bioq. María Elena Rouge
Apotekerada
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Liza Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.

899



ERIOCHEM

ERIOCHEM S.A.
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia
Avellaneda, Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.
Tel.: ++ 54 343 4979125
Fax.: ++ 54 343 4979136


Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Conservar por debajo de 25°C. Proteger de la luz. No congelar.
MANTENER ESTE PRODUCTO EN SU EMPAQUE HASTA SU USO.
Conservado conforme a estas recomendaciones, el producto se mantendrá apropiado para su uso hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:
Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.
Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Dto. Paraná, Entre Ríos.
Bibliografía: Vidal 2.000, PDR 2010.
Revisión: Agosto 2010.


Btoq. María Elena Rouge
Avellaneda
ERIOCHEM S.A.


Dra. Marisa Iris Motura
Directora Técnica
ERIOCHEM S.A.