



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3743

BUENOS AIRES, 26 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003800-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS RAFFO S.A. solicita autorización para importar la nueva concentración de 45mg para la forma farmacéutica: INYECTABLE LIOFILIZADO, para la especialidad medicinal denominada: ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, inscrita bajo el Certificado N° 50.679.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de ESTADOS UNIDOS DE AMERICA,



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3743**

observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 201 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

5



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3743

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS RAFFO S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de 45mg, en su forma farmacéutica: inyectable liofilizado para la especialidad medicinal denominada: ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA; inscrita bajo el Certificado N° 50.679.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 155 a 160 y prospectos de fojas 161 a 199, a desglosar fojas 155 a 156 y de fojas 161 a 173.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.679 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbanse las nuevas concentraciones autorizadas en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente

5.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3743**

Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados.
Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-003800-11-7

DISPOSICION N°: **3743**

m.b.

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3743**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.679 las nuevas concentraciones, solicitadas por la firma LABORATORIOS RAFFO S.A.; para la especialidad medicinal denominada ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, otorgada según Disposición N° 0981/03, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-015.295-02-7.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: ELIGARD 45 mg

Forma Farmacéutica: Inyectable liofilizado

Clasificación ATC: L02A E02

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

Vías de Administración: vía subcutánea

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Cada jeringa reconstituida dispensa:

Concentración: Acetato de Leuprolide 45 mg.

5.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Excipientes: 85:15 Poli (DL-láctico-co-glicocólido) 165 mg, N-metil-2-pirrolidona 165 mg.

Cada jeringa prellenada A (Atrigel sistema de liberación) contiene:

Excipientes: 85:15 Poli (DL-láctico-co-glicocólido) 217 mg, N-metil-2-pirrolidona 217 mg.

Cada jeringa prellenada B contiene:

Concentración: Acetato de Leuprolide 59,2 mg.

Envases/s Primario/s:

JERINGA A:

El sistema de liberación ATRIGEL se llena en jeringas de polipropileno de 1,2ml moldeadas con un accesorio Luer - Lok hembra y tapadas con un tapon Luer-Lokde polipropileno. La punta del embolo es Santoprene y el vástago del émbolo de propileno.

JERINGA B:

El sistema de la jeringa para la liofilización en la jeringa del acetato de leuprolide es un producto comercialmente disponible provisto en un formato estéril de 3ml, la jeringa se construye de un copolímero de ciclolefina y la tapa de la punta de la jeringa es de Helvet FM257. los tapones (llamados puntas del émbolo en el siguiente diagrama) son de elastómero de bromobutil West 4432/50.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Handwritten signature



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Presentación: esta disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja estéril (calibre 18, 5/8pulgadas), bolsa plástica desecante para controlar la captación de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos para reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. Una jeringa contiene el sistema de distribución ATRIGEL y la otra contiene acetato de leuprolide. Una vez reconstituido se administra como modosis.

Contenido por unidad de venta: 2 jeringas prellenadas: una jeringa A estéril, prellenada con el sistema de distribución ATRIGEL y una jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuprolide.

Período de vida Útil: 24 meses.

5 Forma de Conservación: En su envase original de 2° C a 8° C. Proteger de la luz.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: TOLMAR THERAPEUTICS INC.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: 701 Centre Avenue - Fort Collins - Co 80526 - ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Laboratorio de Control de Calidad: Laboratorios RAFFO S.A.

Domicilio del laboratorio de Control de Calidad: Agustín Álvarez Nº 4147 - Villa Martelli - PARTIDO DE VICENTE LÓPEZ - Provincia de Buenos Aires.

Proyecto de Rótulos de fojas 155 a 160 y prospectos de fojas 161 a 199 a desglosar de fojas 155 a 156 y de fojas 161 a 173 que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización Nº 50.679.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a LABORATORIOS RAFFO S.A. titular del Certificado de Autorización Nº 50.679, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... 26 MAY 2011.....

Expediente Nº 1-0047-0000-003800-11-7

DISPOSICION Nº **3743**

m.b.

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

3743



PROYECTO DE ROTULO

ELIGARD® 45 mg
ACETATO DE LEUPROLIDA
Injectable liofilizado 45 mg

Importado de EE.UU.

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO: ELIGARD® 45 mg está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja estéril (Calibre 18, 5/8 pulgadas), bolsa plástica desecante para controlar la captación de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos para reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. Una jeringa contiene el sistema de distribución ATRIGEL® y la otra contiene acetato de leuprolide. Una vez reconstituido, ELIGARD® se administra como monodosis.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA.

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

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

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

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

- Cada jeringa prellenada B contiene:

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

POSOLOGÍA: Ver prospecto interno.

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

VENCIMIENTO:

PARTIDA:

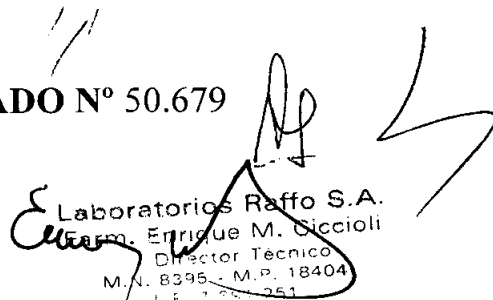
LOTE.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 50.679


 Laboratorios Raffo S.A.
 Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 - M.P. 18404


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

3743



LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A. representante en Argentina de TOLMAR THERAPEUTICS INC.

DOMICILIO: Agustín Alvarez 4147, Villa Martelli, Pdo. de Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique M. Ciccioli, Farmacéutico

ELABORADO EN:

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

4

Enrique M. Ciccioli
Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 8395 - M.P. 18404
L.E. 7.681.251

Gabriela Mijal Aizensztad
LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO

ELIGARD® 45 mg
ACETATO DE LEUPROLIDA
Inyectable liofilizado 45 mg

Importado de EE.UU.

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

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

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

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

- Cada jeringa prellenada B contiene:

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


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


La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 85:15 de DL-láctido conteniendo grupos terminales de carboxilo, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido libera 45 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 42 mg de leuprolida base libre) disuelto en 165 mg de N-metil-2-pirrolidona y 165 mg poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 375 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.375 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 6345 - M.P. 18404
 Tel. 251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

FARMACOLOGÍA CLÍNICA:

ELIGARD[®] 45 mg es una formulación polimérica estéril de acetato de leuprolide para inyección subcutánea. Está diseñado para liberar acetato de leuprolide a una velocidad controlada respecto de un período terapéutico de seis meses.

Acetato de leuprolide es un nonapéptido sintético análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH) que se encuentra en forma natural. Cuando se administra en forma continua inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es 5-oxo-L-propil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal), con la siguiente fórmula estructural:

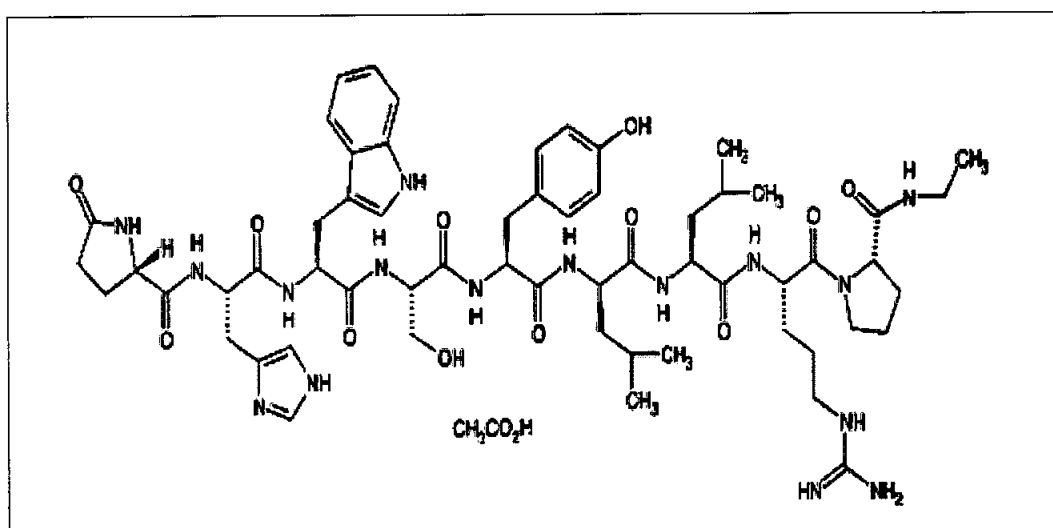
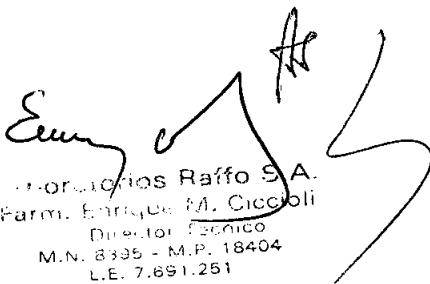


Figura 1: Estructura química del acetato de leuprolide

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

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

FARMACODINAMIA:


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccolini
 Director Técnico
 M.N. 8335 - M.P. 18404
 L.E. 7.691.251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

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

Un paciente el Día 1 y otro paciente el Día 29 fueron retirados del estudio de ELIGARD[®] 45 mg. De los 109 pacientes que permanecieron en el estudio, 108 (99,1%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Un paciente no logró la supresión a nivel de castración y fue retirado del estudio el Día 85. Una vez que se logró la supresión de testosterona a nivel de castración, un paciente ($< 1\%$) demostró elevación (concentraciones > 50 ng/dL después de lograr niveles de castración).

Cuando se administra por vía oral, acetato de leuprolide no es activo.

FARMACOCINÉTICA:

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

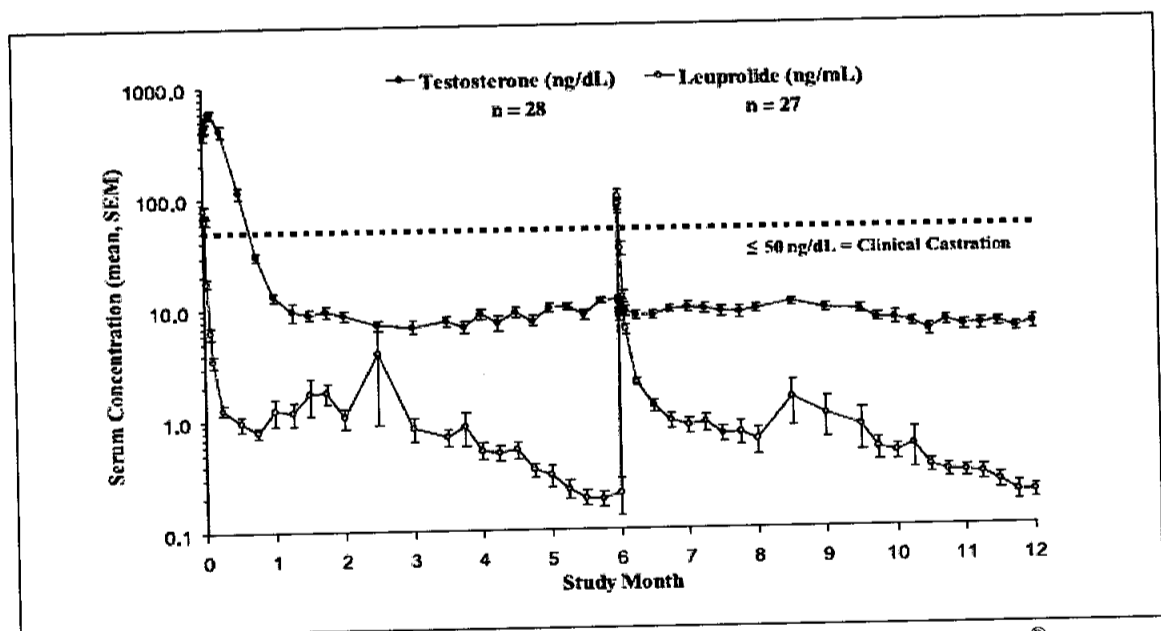



Figura 2 – Respuesta farmacocinética/farmacodinámica ($n = 27$) a ELIGARD[®] 45 mg – Pacientes que recibieron tratamiento al inicio y a los 6 meses

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


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 - M.E. 18404
 L.E. 7641251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

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

Metabolismo. En voluntarios sanos, 1 bolo de 1 mg de leuprolide administrado por vía intravenosa reveló que la media de aclaramiento sistémico fue 8,34 L/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas sobre la base de un modelo de dos compartimientos. No se llevó a cabo un estudio del metabolismo con ELIGARD®. Tras la administración de diferentes formulaciones de acetato de leuprolide, el metabolito principal de acetato de leuprolide es un metabolito pentapéptido (M-1).

Excreción. No se llevó a cabo un estudio de eliminación del fármaco con ELIGARD® 45mg.

POBLACIONES ESPECIALES

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

Pediatría: No se establecieron la seguridad y la eficacia de ELIGARD® 45 mg. en pacientes pediátricos.

Raza: En los pacientes estudiados, la media de las concentraciones séricas de leuprolide fue similar independientemente de la raza.

Insuficiencia renal y hepática: No se determinó la farmacocinética de ELIGARD® 45 mg. en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Interacciones entre fármacos: No se llevaron a cabo estudios de interacción farmacocinética entre fármacos con ELIGARD® 45 mg.

INDICACIONES Y USO:

Cáncer Prostático:

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

POSOLOGÍA:

ELIGARD® 45 mg se administra de manera subcutánea y proporciona liberación continua de acetato de leuprolide durante un período de tratamiento de seis meses. La inyección distribuye la dosis de acetato de leuprolide incorporada en una formulación polimérica.

La dosis recomendada de leuprolida acetato 45 mg es una inyección cada seis meses.

Una vez mezclado, ELIGARD® 45 mg debe ser descartado si no es administrado en el plazo de 30 minutos.

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

CONTRAINDICACIONES:

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

2. ELIGARD® está contraindicado en mujeres y pacientes pediátricos y no fue estudiado en mujeres o niños. Asimismo, leuprolide puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Después de la administración de acetato de leuprolide durante la gestación, se observaron importantes anomalías fetales en conejos pero no en ratas. Se produjo un incremento de la mortalidad fetal y una disminución del peso fetal en ratas y conejos. Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencias esperadas de las alteraciones en los niveles hormonales producidas por este fármaco. Es posible que se produzca un aborto espontáneo.


ADVERTENCIAS:

ELIGARD® 45 mg provoca un aumento pasajero de las concentraciones séricas de testosterona durante las primeras dos semanas de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas o la aparición de nuevos signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento, incluyendo dolor en los huesos, neuropatía, hematuria u obstrucción de la salida de la vejiga. En el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado utilizando agonistas de LH-RH, se observaron casos aislados de obstrucción uretral y/o compresión medular que pueden contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales

Si se desarrolla compresión medular u obstrucción uretral, debería implementarse el tratamiento estándar de estas complicaciones.

PRECAUCIONES:

Generales. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario deben ser estrechamente observados durante las primeras pocas semanas de terapia.


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 - M.P. 18404
 L.F. 1.651.251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

Pruebas de laboratorio. Periódicamente, debería controlarse la respuesta ELIGARD® midiendo las concentraciones séricas de testosterona y el PSA.

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

Una vez que se lograron niveles de castración con ELIGARD® 45 mg, sólo un paciente (< 1%) presentó elevación aislada, con niveles de testosterona >50 ng/dL.

Los resultados de las determinaciones de testosterona dependen del método de análisis. Es aconsejable tener en cuenta el tipo y la precisión del método de análisis para tomar decisiones clínicas y terapéuticas adecuadas.

Interacciones entre drogas y pruebas de laboratorio:

La terapia con acetato de leuprolide resulta en la supresión del sistema hipofisario-gonadal. Pueden verse afectados los resultados de estudios diagnósticos de las funciones hipofisarias, gonadotrópicas y gonadales llevados a cabo durante y después de la terapia con leuprolide.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad:

Se han realizado estudios de carcinogénesis de dos años con acetato de leuprolide en ratas y ratones. En ratas, se observó un incremento relacionado con la dosis de hiperplasia hipofisaria benigna y adenomas hipofisarios benignos a los 24 meses cuando el fármaco se administró de manera subcutánea en altas dosis diarias (0,6 a 4 mg/kg). Hubo un aumento significativo pero no relacionado con la dosis de los adenomas de células de los islotes pancreáticos en hembras y de células intersticiales testiculares (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias o tumores inducidos por acetato de leuprolide en una dosis de 60 mg/kg durante dos años. No se efectuaron estudios de carcinogénesis con ELIGARD® 45 mg.

Los estudios de mutagenicidad se realizaron con acetato de leuprolide en sistemas bacterianos y de mamíferos y con ELIGARD® 7,5 mg en sistemas bacterianos. Estos estudios no aportaron datos de potencial mutagénico.

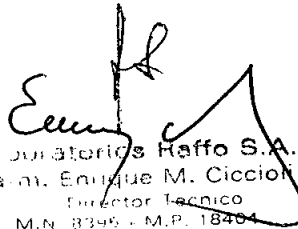
Efectos teratogénicos durante el embarazo:

Categoría X de la FDA.

Uso Pediátrico. ELIGARD® 45 mg está contraindicado en pacientes pediátricos y no se estudió en niños.

REACCIONES ADVERSAS:

Se evaluó la seguridad de todas las formulaciones de ELIGARD® en ensayos clínicos en los que participaron pacientes con cáncer de próstata avanzado. ELIGARD®, como otros análogos de LH-RH, provocó un incremento pasajero en las concentraciones séricas de testosterona durante la primera o segunda semana de tratamiento. Por lo tanto, posibles exacerbaciones de los signos y


 Laboratorios Raffo S.A.
 Dr. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 - M.P. 18404
 C.P. 1991 251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSTAD
 APODERADA

síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas de tratamiento son de interés en pacientes con metástasis vertebral y/o obstrucción del tracto urinario o hematuria. Si estas condiciones empeoran, pueden llevar a problemas neurológicos, como debilidad y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas vinculados con el sistema urinario. Durante los ensayos clínicos, los lugares de inyección se controlaron de cerca. La tabla 1 es un resumen de los eventos informados en el lugar de inyección.

Tabla 1. Eventos adversos informados en el lugar de inyección

Número del estudio	AGL0205
Cantidad de pacientes	111
Tratamiento	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Cantidad de inyecciones	217
Quemazón/dolor intenso pasajeros	35 (16% de inyecciones); 91,4% informados como leves ³
Dolor (generalmente por poco tiempo y leve)	4,1% de inyecciones ¹
Hematoma (Leve)	2,3% de inyecciones ²
<p>1. El dolor pasajero fue informado como leve en 9 de 10 eventos (90%) y moderado en 1 de 10 (10%) eventos tras la inyección de ELIGARD® 45 mg.</p> <p>2. Se informaron hematomas leves tras 5 inyecciones (2,3%) y hematomas moderados tras 2 inyecciones (<1%) de ELIGARD® 45 mg.</p> <p>3. Ardor/dolor acuciante se informaron como moderados en 3 de los 35 eventos(8.6%)</p>	

Estos eventos adversos localizados no fueron recurrentes con el transcurso del tiempo. Ningún paciente discontinuó la terapia debido a un evento adverso en el lugar de inyección.

Los siguientes eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados se produjeron durante los ensayos clínicos con ELIGARD® y se informaron en > 2% de los pacientes (Tabla 2). A menudo, es difícil evaluar la causalidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Se excluyeron reacciones que no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

Tabla 2. Resumen de eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados informados por >2% de pacientes tratados (n:111) con ELIGARD® 45 mg, por hasta 12 meses, en el Estudio AGL0205.

Sistema y órganos	Evento adverso	Cantidad de pacientes (porcentaje)
Cuerpo en general	Malestar y fatiga	13 (11,7%)
	Debilidad	4 (3,6%)
Vascular	Sofocos/sudor	64 (57,7%)*

Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8395 - M.P. 18404
 L.E. 7.691.251

LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

Piel	Sudores nocturnos	3 (2,7%)*
Musculoesquelético	Mialgia	5 (4,5%)
	Dolor en las extremidades	3 (2,7%)
Aparato reproductor	Atrofia testicular	8 (7,2%)*
	Ginecomastia	4 (3,6%)*

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.


En la población de pacientes estudiados que recibieron ELIGARD® 45 mg, se informaron un total de 89 eventos adversos de sofocos en 64 pacientes. De éstos, 62 eventos (70%) fueron leves; 27 (30%) fueron moderados; ninguno fue severo.

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

Sistema y órganos	Evento adverso
Generales	Transpiración, insomnio, síncope, escalofrío, debilidad, letargia
Gastrointestinales	Flatulencia, constipación, dispepsia
Hematológicos	Disminución en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina
Metabólicos	Aumento de peso
Musculoesqueléticos	Temblores, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, atrofia muscular, dolor en los miembros
Nerviosos	Alteración del olfato y el gusto, depresión, vértigo
Psiquiátricos	Insomnio, depresión, pérdida de la libido*
Renales/urinarios	Dificultad al orinar, dolor al orinar, orina escasa, espasmo vesicular, sangre en orina, retención urinaria, micción urgente, incontinencia, nicturia, nicturia agravada
Del aparato reproductor/urogenitales	Dolor/sensibilidad en los testículos, impotencia*, disminución de la libido*, ginecomastia*, dolor/sensibilidad en las mamas*, atrofia testicular*, disfunción eréctil, trastornos del pene*, tamaño reducido del pene
De la piel	Alopecia, piel fría, sudores nocturnos*, aumento de la transpiración*
Vasculares	Hipertensión, hipotensión

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.

Cambios en la densidad ósea:


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 8397 - M.P. 18404
 C.E. 7.691.251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA



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

Eventos informados post-comercialización

Apoplejía hipofisaria: Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se informaron casos raros de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico derivado del infarto hipofisario) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario. La mayoría de los casos de apoplejía hipofisaria se produjeron dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos dentro de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se presentó como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requirió atención médica inmediata.

SOBREDOSIFICACIÓN:

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO.


PROCEDIMIENTO DE MEZCLADO


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

Siga las instrucciones para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® 45 mg antes de la administración: ELIGARD® 45 mg se envasa en bandejas termoformadas o bolsas plásticas. Cada caja contiene:

- Una jeringa A estéril, prellenada con el sistema de distribución ATRIGEL®
- Una jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuprolide
- Un vástago del émbolo blanco para uso con la jeringa B
- Una aguja estéril
- Envoltura con desecante(s)

1. En un lugar limpio, abra las bandejas termoformadas o bolsas plásticas y retire las jeringas. Eliminar el/los envoltorio/s y el desecante.
2. Retire el vástago del émbolo corto de punta azul y el tapón adjunto de la jeringa B y deseche (Figura 3). Inserte suavemente el vástago del


 Laboratorios Raffo S.A.
 Farm. Enrique M. Ciccioli
 Director Técnico
 M.N. 2335 - M.P. 18404
 U.F. 7.691.251


 LABORATORIOS RAFFO S.A.
 GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
 APODERADA

émbolo largo, de reemplazo, en el tapón primario gris que queda en la jeringa B haciéndolo girar hasta que quede en su lugar (Figura 4).

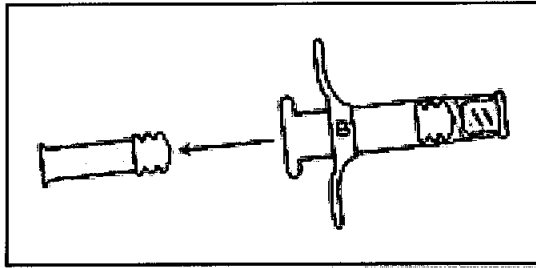


Figura 3

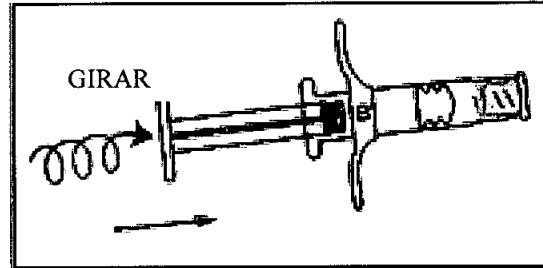


Figura 4

3. Desenrosque el protector transparente de la jeringa A (Figura 5). Elimine el protector gris de goma de la jeringa B (Figura 6).

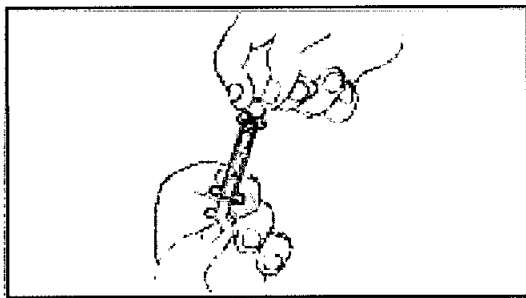


Figura 5

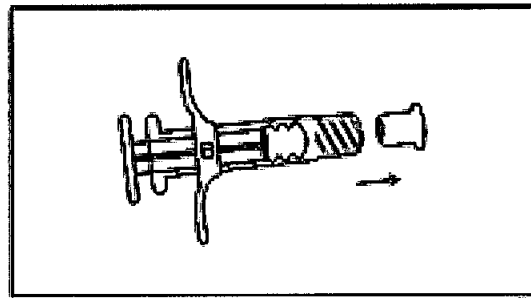


Figura 6

4. Acople bien las dos jeringas presionando hacia adentro y girando hasta que queden en su lugar (Figura 7).

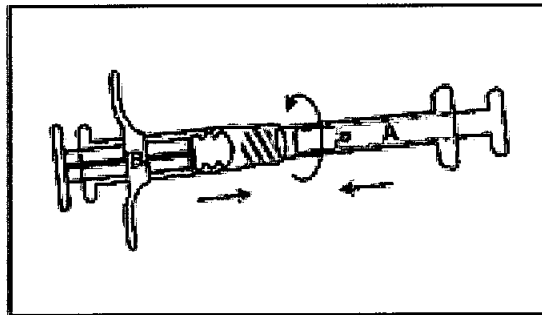


Figura 7

5. Inyecte el contenido de líquido de la jeringa A en la jeringa B que contiene acetato de leuprolide. Mezcle bien el producto pasando la mezcla de una jeringa a la otra varias veces (aproximadamente 45 segundos) para obtener una suspensión uniforme (Figura 8). (lista para dispensar 45 mg de acetato de leuprolide). Una vez completamente mezclada, la suspensión tendrá un aspecto incoloro a amarillo claro. Por favor tenga en cuenta que: el producto debe mezclarse como se describe; con agitación, no se mezclará adecuadamente.

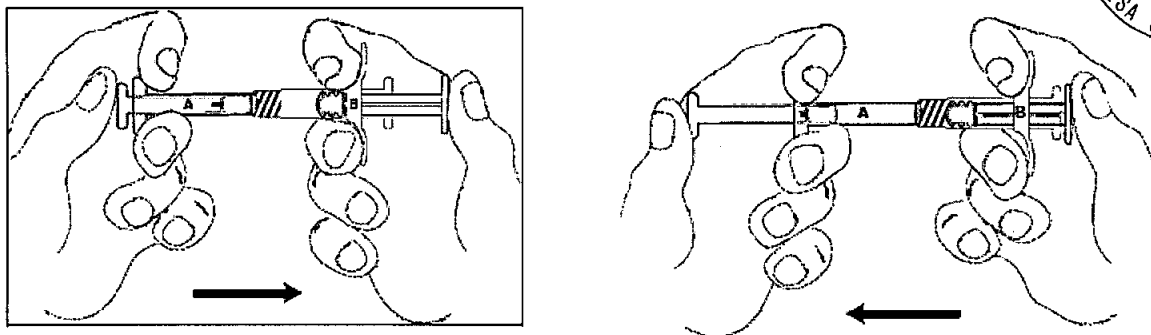


Figura 8

6. Mantenga las jeringas en forma vertical con la jeringa B abajo. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la jeringa B (jeringa corta, ancha) oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retirando levemente el émbolo de la jeringa B. Desacople la jeringa A mientras continúa empujando el émbolo de la jeringa A (Figura 9). Nota: Pequeñas burbujas de aire quedarán en la formulación. Esto es aceptable.

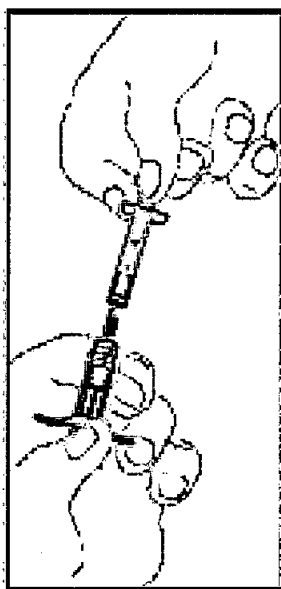


Figura 9

7. Mantenga la jeringa B en forma vertical dirigida hacia arriba. Quite el protector de la base del cartucho de la aguja estéril haciéndolo girar (Figura 10). Coloque el cartucho de la aguja en el extremo de la jeringa B (Figura 11) empujando y haciendo girar la aguja hasta que esté ubicada firmemente. No haga girar la aguja en la jeringa mientras que esté el protector de jeringa. Retire el protector transparente que cubre la aguja antes de la administración (Figura 12).

Enrique M. Ciccioli
Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Director Técnico
M.N. 8395 - M.P. 18404
T.F. 7.691.251

Gabriela Mijal Aizensztad
LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

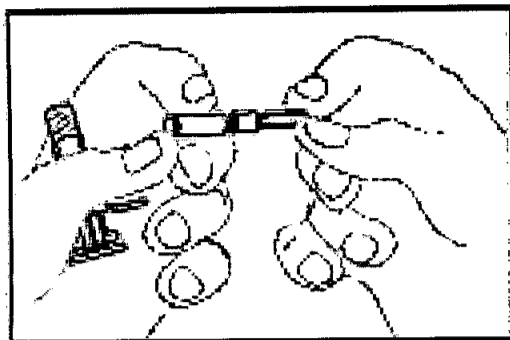


Figura 10

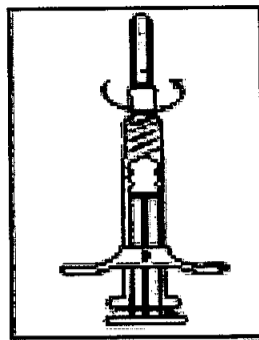


Figura 11

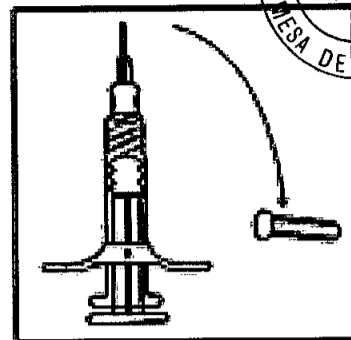


Figura 12

PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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



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



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

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

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

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

PRESENTACIÓN

ELIGARD® 45 mg está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja estéril (Calibre 18, 5/8 pulgadas), bolsa plástica desecante para controlar la captación de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos para reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. Una jeringa contiene el sistema de distribución ATRIGEL® y la otra contiene

3743



acetato de leuprolide. Una vez reconstituido, ELIGARD® se administra como monodosis.

CONSERVACION:

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

Fecha de última revisión: / /

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 50.679

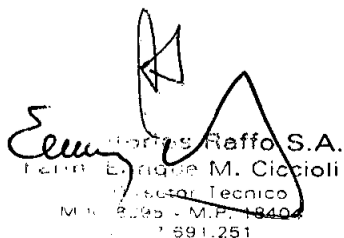
LABORATORIO: LABORATORIOS RAFFO S.A. representante en Argentina de TOLMAR THERAPEUTICS INC.

DOMICILIO: Agustín Alvarez 4147, Villa Martelli, Pdo. de Vicente Lopez, Pcia. de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Enrique M. Ciccioli, Farmacéutico

ELABORADO EN:

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


Laboratorios Raffo S.A.
Farm. Enrique M. Ciccioli
Asesor Técnico
M.B. 8.95 - M.P. 1940
7 891.251


LABORATORIOS RAFFO S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA