



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-85684341-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-85684341-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ELIGARD 45 mg – ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ELIGARD 45 mg: ACETATO DE LEUPROLIDA 45 mg – ELIGARD: 7,5 mg – 22,5 mg; aprobado por Certificado N° 50.679.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ELIGARD 45 mg – ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ELIGARD 45 mg: ACETATO DE LEUPROLIDA 45 mg – ELIGARD: 7,5 mg – 22,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-35753452-APN-DERM#ANMAT – ELIGARD 45 mg: IF-2021-35753432-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-35753490-APN-DERM#ANMAT – ELIGARD 45 mg: IF-2021-35753472-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.679, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2020-85684341-APN-DGA#ANMAT

mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.13 11:51:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.13 11:51:28 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ELIGARD®
ACETATO DE LEUPROLIDA
Inyectable liofilizado
7,5 mg- 22,5 mg

Industria Estadounidense.

Venta bajo receta archivada

INDICACIONES

ELIGARD® (acetato de leuprolida) está indicado para el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado en adultos.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ELIGARD® 7,5 mg (acetato de leuprolida)

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

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

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

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

- Cada jeringa prellenada B contiene:

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

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

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

ELIGARD® 22,5 mg (acetato de leuprolida)

ELI_LEU_7.5/22.5_PI_ARG_ID4420843/CPP_DIC2020.03

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolida acetato	22,5 mg
75:25 Poli (DL-láctido-co-glicólido)	158,6 mg
N-metil-2-pirrolidona	193,9 mg

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

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

- Cada jeringa prellenada B contiene:

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

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

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 75:25 de DL-láctido conteniendo grupos hexanodiol, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido libera 22,5 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 21 mg de leuprolida base libre) disuelto en 193,9 mg de N-metil-2-pirrolidona y 158,6 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.

DESCRIPCIÓN

ELIGARD® (acetato de leuprolida) es una formulación polimérica estéril de acetato de leuprolida, un agonista de la GnRH, para inyección subcutánea. Está diseñado para liberar acetato de leuprolida a una velocidad controlada a lo largo de un período terapéutico de uno o tres meses.

El acetato de leuprolida es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) 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-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal).

ELIGARD® (acetato de leuprolida) es prellenado y suministrado en dos jeringas estériles distintas cuyo contenido se mezcla inmediatamente antes de la administración. Las dos jeringas se unen y el producto de dosis única se mezcla hasta que esté homogéneo. ELIGARD® (acetato de leuprolida) se administra por vía subcutánea, donde se forma un sólido depósito para la liberación del fármaco.

Una jeringa contiene el sistema de liberación ATRIGEL® y la otra contiene acetato de leuprolida. ATRIGEL® es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLGH o PLG) biodegradable disuelta en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Tabla 1. Composición del Sistema de liberación y Formulación del Producto Reconstituido ELIGARD®(acetato de leuprolida)

ELI_LEU_7.5/22.5_PI_ARG_ID4420843/CPP_DIC2020.03

ELIGARD[®] (acetato de leuprolida)		7.5 mg	22.5 mg
Jeringa ATRIGEL[®] Sistema de Liberación	Polímero	PLGH	PLG
	Descripción Polímero	Copolímero conteniendo grupos terminales carboxilos	Copolímero con hexanodiol
	Relación molar de polímero DL-lactido a glicólido	50:50	75:25
Producto reconstituido	Polímero liberado	82.5 mg	158.6 mg
	NMP liberado	160.0 mg	193.9 mg
	Acetato de leuprolida liberado	7.5 mg	22.5 mg
	Leuprolida base libre equivalente aproximada	7.0 mg	21 mg
	Peso aproximado de formulación administrada	250 mg	375 mg
	Volumen de inyección aproximado	0.25 mL	0.375 mL

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El acetato de leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra en forma continua en dosis terapéuticas. Después de una estimulación inicial de los receptores GnRH, la administración crónica de acetato de leuprolida resulta en la regulación a la baja de los receptores de GnRH, reducción en la liberación de LH, FSH y consecuentemente 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 leuprolida 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 pasajero 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 leuprolida 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 del inicio del tratamiento. Estudios a largo plazo demostraron que la continuación de la terapia con acetato de leuprolida mantiene la testosterona por debajo del nivel de castración por hasta siete años.

FARMACOCINÉTICA:

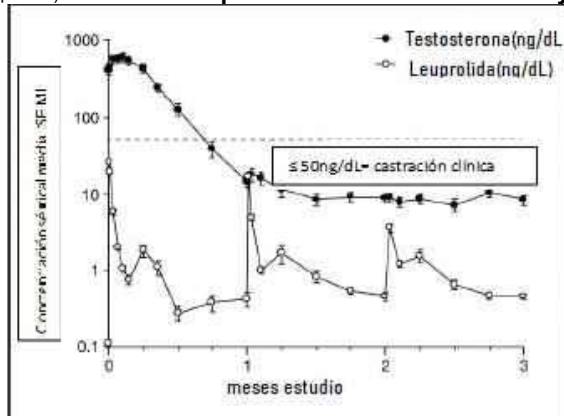
Absorción:

ELIGARD[®] 7.5 mg (acetato de leuprolida)

En la Figura 1, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante tres inyecciones administradas una vez por mes a 20 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolida tras la inyección inicial aumentó a 25.3 ng/mL ($C_{máx}$) aproximadamente 5 horas después de la inyección. Después del incremento inicial tras cada inyección, las concentraciones séricas se mantuvieron relativamente constantes (0.28 – 2.00 ng/mL).

ELI_LEU_7.5/22.5_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

Figura 1. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 20) a ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida) – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en los Meses 1 y 2

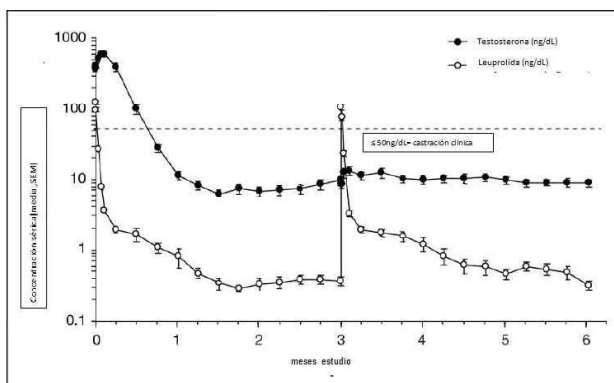


Un número reducido de los puntos temporales de muestreo resultó en una disminución aparente de los valores de $C_{m\acute{a}x}$ con las segundas y terceras dosis de ELIGARD 7.5 mg (acetato de leuprolida) [Figura 1].

ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida)

En la Figura 2, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante dos inyecciones administradas cada tres meses [ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida)] a 22 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolida aumentó a 127 ng/mL y 107 ng/mL aproximadamente 5 horas después de la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Después del incremento inicial tras cada inyección, las concentraciones séricas se mantuvieron relativamente constantes (0.2 – 2.0 ng/mL).

Figura 2. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 22) a ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida) – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en el Mes 3



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

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

Metabolismo: En voluntarios sanos masculinos, 1 bolo de 1 mg de leuprolida administrado por vía intravenosa reveló que la media de aclaramiento sistémico fue de 8.34 L/h, con una

vida media de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas sobre la base de un modelo bicompartimental.

No se realizó ningún estudio de metabolismo con ELIGARD® (acetato de leuprolida). Tras la administración de diferentes formulaciones de acetato de leuprolida, el metabolito principal de acetato de leuprolida es un metabolito pentapéptido (M-1).

Excreción: No se realizó ningún estudio de excreción del fármaco con ELIGARD® (acetato de leuprolida).

Geriátricos: ver uso en Poblaciones Especiales

Raza: En los pacientes estudiados, la media de las concentraciones séricas de leuprolida fue similar independientemente de la raza. Consultar la Tabla 2 a fin de obtener información sobre la distribución de los pacientes en estudio por raza.

Tabla 2. Caracterización de los pacientes en estudio según la raza

Raza	ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida)	ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida)
Blanca	26	19
Negra	-	4
Hispánica	2	2

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

FARMACODINAMIA:

Después de la primera dosis de ELIGARD® (acetato de leuprolida), 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® (acetato de leuprolida).

El tratamiento mensual continuo con ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida) mantuvo la supresión de testosterona a nivel de castración durante todo el estudio. Una vez lograda la supresión a nivel de castración, no se produjeron elevaciones de las concentraciones de testosterona por encima del umbral de castración (> 50 ng/dL) en ningún momento durante el estudio (Figura 3).

Un paciente recibió menos de una dosis completa de ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida) en el basal, nunca alcanzó la supresión y se retiró del estudio el Día 73. De los 116 pacientes que permanecieron en el estudio, 115 (99%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Para el Día 35, 116 (100%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración. Una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente ($<1\%$) demostró elevación aislada (concentraciones > 50 ng/dL después de alcanzar los niveles de castración) tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció por debajo del umbral de castración tras la segunda inyección (Figura 4).

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios Clínicos en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, con cada formulación de ELIGARD® (acetato de leuprolida) [7.5 mg y 22.5 mg] en pacientes con cáncer de próstata en estadios A a D (según el sistema Jewett) que recibieron por lo menos una única inyección del fármaco en estudio (Tabla 3). Estos estudios evaluaron el logro y el mantenimiento de la supresión de la testosterona sérica a nivel de castración durante la terapia (Figuras 3-4).

Durante el estudio AGL9904 en el que se utilizó ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida), una vez que se logró la supresión de la testosterona, ningún paciente (0%) demostró elevación (concentración >50 ng/dL) en ningún momento del estudio.

Durante el estudio AGL9909 en el que se utilizó ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida), una vez que se logró la supresión de testosterona, sólo un paciente (< 1%) demostró elevación tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció por debajo del umbral de castración luego de la segunda inyección.

Tabla 3. Resumen de los estudios clínicos con ELIGARD® (acetato de leuprolida)

		7.5 mg	22.5 mg
Número del estudio		AGL9904	AGL9909
Cantidad total de pacientes		120 (117 finalizaron)	117 ² (111 finalizaron ³)
Estadios según Jewett	Estadio A	-	2
	Estadio B	-	19
	Estadio C	89	60
	Estadio D	31	36
Tratamiento		6 inyecciones mensuales	1 inyección (4 pacientes) 2 inyecciones, 1 cada 3 meses (113 pacientes)
Duración del tratamiento		6 meses	6 meses
Media de la concentración de testosterona (ng/dL)	Basal	361.3	367.1
	Día 2	574.6 (Día 3)	588.0
	Día 14	Por debajo del basal (Día 10)	Por debajo del basal
	Día 28	21.8	27.7(Día21)
	Final	6.1	10.1
Cant. de pacientes por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL)	Día 28	112 de 119 (94.1%)	115 de 116 (99%)
	Día 35	-	116 (100%)
	Día 42	119 (100%)	-
	Final	117 ¹ (100%)	111 (100%)

1. Dos pacientes abandonaron por razones no relacionadas con el fármaco.

2. Un paciente recibió menos de una dosis completa en el basal, nunca logró la supresión, y fue retirado el Día 73 y recibió un tratamiento alternativo.

3. Todos los pacientes no evaluables que lograron el nivel de castración para el Día 28 mantuvieron ese nivel en cada punto temporal hasta la retirada, inclusive.

Figura 3. ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida) - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 117)

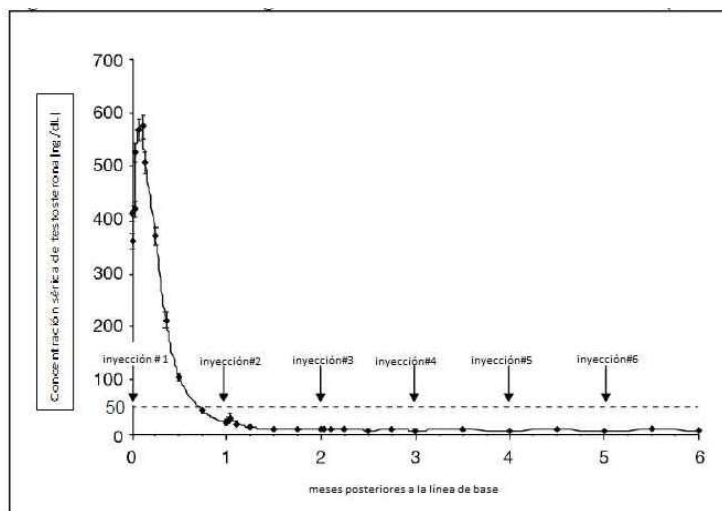
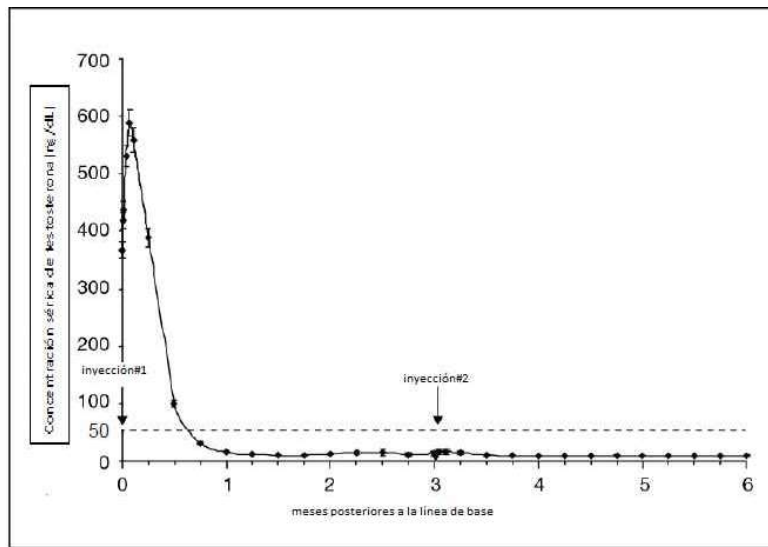


Figura 4. ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida) - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 111)



El PSA sérico disminuyó en todos los pacientes en todos los estudios cuyos valores basales se encontraban por encima del límite normal. Consultar la Tabla 4 para obtener un resumen de la efectividad de ELIGARD® (acetato de leuprolida) para reducir los valores séricos de PSA.

Tabla 4. Efecto de ELIGARD® (acetato de leuprolida) sobre los valores séricos del PSA en el paciente

ELIGARD® (acetato de leuprolida)	7.5 mg	22.5 mg
Media de reducción del PSA al final del estudio	94%	98%
Pacientes con PSA normal al final del estudio*	94%	91%

*Entre pacientes que presentaron niveles elevados en el basal.

Otros criterios secundarios de valoración de eficacia incluyeron estado de desempeño de la OMS, dolor en los huesos, dolor al orinar y signos y síntomas que involucran el sistema urinario. Consulte la Tabla 5 para obtener un resumen de estos criterios de valoración.

Tabla 5. Criterios secundarios de valoración de eficacia

ELIGARD® (acetato de leuprolida)	7.5 mg	22.5 mg
Estado de la OMS = 0 ¹	88%	94%
Estado de la OMS = 1 ²	11%	6%
Estado de la OMS = 2 ³		
Media del dolor en los huesos ⁴ (rango)	1.22 (1-9)	1.20 (1-9)
Media del dolor al orinar (rango)	1.12 (1-5)	1.02 (1-2)

Basal	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Baja	1.09 (1-4)
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	102 (85%)	96 (82%)
		Mes 6	Mes 6
Seguimiento	Estado de la OMS = 0	Sin cambios	96%
	Estado de la OMS = 1	Sin cambios	4%
	Estado de la OMS = 2		
	Media de dolor en los huesos (rango)	1.26 (1-7)	1.22 (1-5)
	Media de dolor al orinar (rango)	1.07 (1-8)	1.10 (1-8)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Disminuyó de forma moderada	1.18 (1-7)
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	77 (64%)	76 (65%)

1. Estado de la OMS = 0 clasificado como "completamente activo".
2. Estado de la OMS = 1 clasificado como "limitado en actividades que requieren esfuerzo pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo liviano o sedentario".
3. Estado de la OMS = 2 clasificado como "ambulatorio pero incapaz de realizar actividades".
4. Escala de puntaje del dolor: 1 (sin dolor) a 10 (máximo dolor).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Importante: ADMINISTRACIÓN A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

ELIGARD® debe ser administrado por profesionales de la salud. ELIGARD® (acetato de leuprolida) se administra de manera subcutánea y proporciona una liberación continua de acetato de leuprolida durante un período de tratamiento de uno o tres meses (Tabla 6). La inyección entrega la dosis de acetato de leuprolida incorporada en una formulación polimérica.

Tabla 6. Dosis recomendada de ELIGARD® (acetato de leuprolida)

Dosis	7.5 mg	22.5 mg
Dosis recomendada	1 inyección por mes	1 inyección cada 3 meses

Al igual que con otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el sitio de inyección debe variar periódicamente. El lugar específico elegido para aplicar la inyección debe ser un área con suficiente tejido subcutáneo blando o flojo. 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 (por ejemplo, con un cinturón o ropa ajustada en la cintura).

ELI_LEU_7.5/22.5_PI_ARG_ID4420843/CPP_DIC2020.03

Instrucciones de reconstitución

LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

Use técnica aséptica incluyendo el uso de guantes durante la reconstitución (mezclado) y la administración. Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de la reconstitución de manera de facilitar la administración. Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30°C por hasta ocho semanas antes de reconstituirlo y administrarlo. Una vez reconstituido, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos o debe ser descartado.

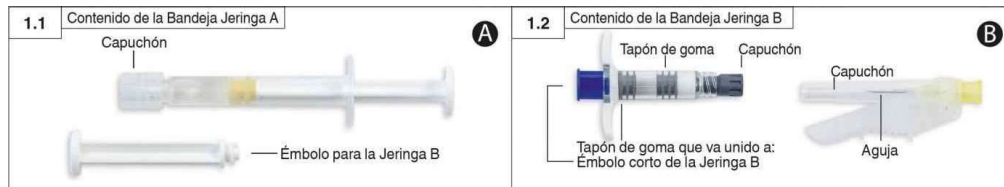
ELIGARD® (acetato de leuprolida) se envasa en un cartón conteniendo 2 bandejas termoformadas y este inserto:

Tabla 7. Contenido de las dos bandejas en el cartón de ELIGARD® (acetato de leuprolida)

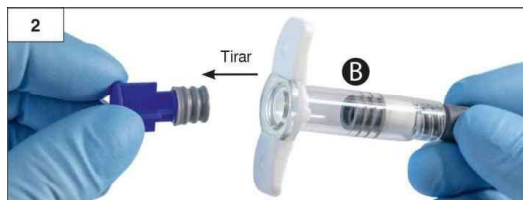
Bandeja Jeringa A	Bandeja Jeringa B
Jeringa A prellenada con diluyente para reconstitución (Sistema de Liberación ATRIGEL®)	Jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuprolida
Un vástago del émbolo blanco largo (para ser usada con jeringa B)	Aguja de seguridad
Paquetes de desecantes	Paquetes de desecantes

Siga estrictamente las instrucciones detalladas a continuación para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® (acetato de leuprolida) antes de la administración:

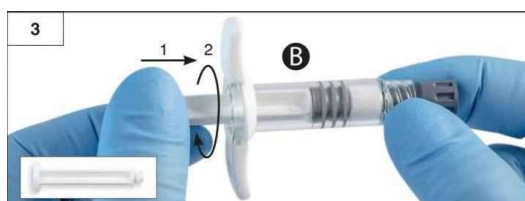
Paso 1: En un lugar limpio, abra ambas bandejas y extraiga el contenido. Elimine los paquetes de desecantes. Abra el empaque de la aguja de seguridad retirando la lengüeta de papel.



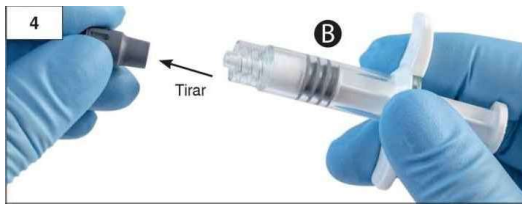
Paso 2: Tire (no desenrosque) del vástago émbolo corto de color azul de la jeringa B junto con el tapón gris al que va unido y descártelos. **No intente mezclar el producto si quedan dos tapones en la jeringa.**



Paso 3: Enrosque suavemente el vástago del émbolo blanco en el tapón primario gris que queda en la jeringa B.



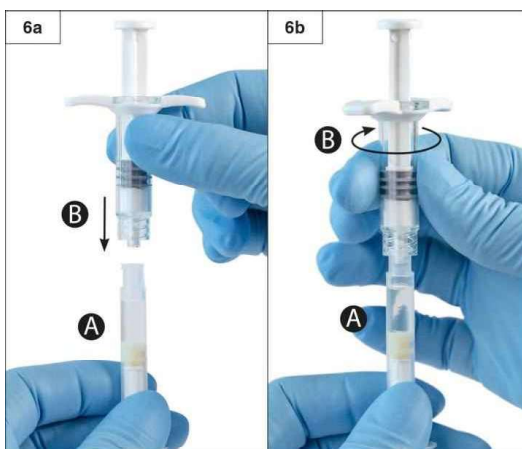
Paso 4: Retire y descarte el tapón de goma gris de la jeringa B.



Paso 5: Sujete la Jeringa A en posición vertical para asegurarse que no se derrama líquido y desenrosque su capuchón transparente.



Paso 6: Acople ambas jeringas presionando y enroscando suavemente hasta que estén bien sujetas. **No apriete en exceso.**



Paso 7: Inyecte el contenido del líquido de la Jeringa A en el polvo de Acetato de Leuprolida contenido en la Jeringa B.



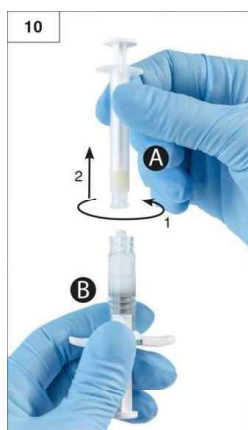
Paso 8: Mezcle bien el producto durante aproximadamente 45 segundos empujando el contenido de ambas jeringas hacia atrás y adelante entre ambas jeringas para obtener una suspensión uniforme. Una vez que se mezcla por completo, la suspensión tendrá un aspecto marrón claro a marrón [ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida)] o incoloro a amarillo claro [ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida)]. **NOTA:** el producto debe mezclarse tal como se describe. No lo agite ya que no se mezclará adecuadamente.



Paso 9: Después de mezclar, mantenga las jeringas en forma vertical con la Jeringa B en la parte inferior. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la Jeringa B oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retrayendo ligeramente el émbolo de la Jeringa B.



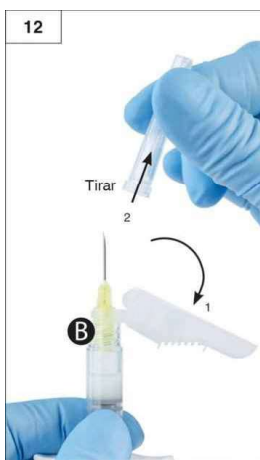
Paso 10: Desenrosque la Jeringa A para desacoplar las jeringas mientras continúa retrayendo el émbolo de la Jeringa B. **Nota:** en la formulación quedarán pequeñas burbujas de aire. Esto es aceptable.



Paso 11: Continúe sosteniendo la Jeringa B vertical con el extremo abierto hacia arriba. Mantenga el émbolo blanco de la jeringa B hacia atrás para prevenir pérdida de producto y coloque el cartucho de la aguja de seguridad. Gire suavemente en sentido horario dando aproximadamente $\frac{3}{4}$ de vuelta hasta que la aguja quede segura. No apriete demasiado porque puede dañarse el casquillo de la jeringa resultando en una pérdida de producto durante la inyección. La cubierta de seguridad también puede dañarse si la aguja se gira con demasiada fuerza.

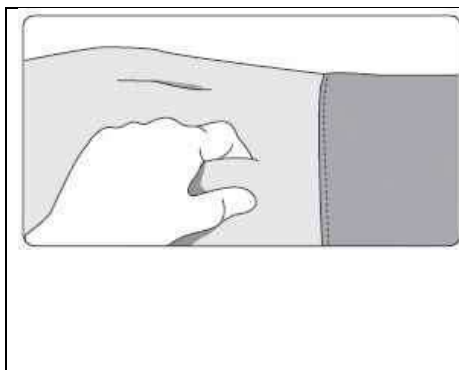


Paso 12: (1) Mueva la cubierta de seguridad fuera de la aguja y hacia la jeringa y (2) quitar el cartucho protector transparente de la aguja inmediatamente antes de la administración.

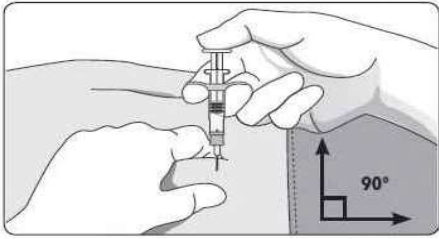


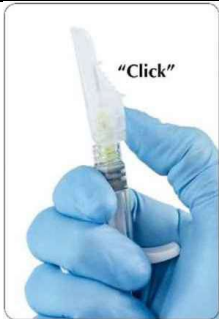



Nota: Si el casquillo de la aguja de seguridad parece dañado o tiene pérdidas, el producto no debe ser usado. La aguja dañada NO debe ser reemplazada y el producto NO debe ser inyectado. En el caso de que el casquillo de la aguja esté dañado o se observen pérdidas, debe usarse una nueva unidad de **ELIGARD[®]** (acetato de leuprolida).
Ante cualquier consulta respecto de cómo proceder comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127”

Procedimiento de administración



1. Elija un lugar para la inyección subcutánea en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar con suficiente tejido subcutáneo que no posea exceso de pigmentación, nódulos, lesiones o vello y que no haya sido usada recientemente
2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol
3. Utilizando el pulgar y el dedo índice, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección

	<p>4. Utilizando su mano dominante, coloque la aguja rápidamente a un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel. La profundidad de penetración dependerá de la cantidad y del volumen del tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Una vez insertada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante</p> <p>5. Inyecte el fármaco empujando lenta y sostenidamente. Presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía</p> <p>6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción</p>
 	<p>7. Inmediatamente después de retirar la aguja, active la cubierta de seguridad usando un dedo/pulgar o una superficie plana y empuje hasta que está completamente cubierto el extremo de la aguja y trábelo en su lugar.</p>
 <p style="text-align: center;">"Click"</p>  <p style="text-align: center;">"Click"</p>	<p>8. Un "click" audible y táctil verifica la posición trabada.</p> <p>9. Chequee que el cartucho de seguridad está completamente cerrado. Descarte en forma segura todos los componentes en un contenedor de materiales biológicos apropiado.</p>

PRESENTACIONES

ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) está disponible en las siguientes concentraciones:

ELIGARD[®] 7.5 mg (acetato de leuprolida)

ELIGARD[®] 22.5 mg (acetato de leuprolida)

ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) es una suspensión inyectable de acetato de leuprolida que está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja de seguridad estéril (Tabla 8), un desecante con gel de sílice para controlar la absorción de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos de reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. La jeringa A contiene diluyente para reconstitución (sistema de liberación ATRIGEL[®]) y la Jeringa B

contiene el polvo liofilizado de acetato de leuprolida. Una vez reconstituido, ELIGARD® (acetato de leuprolida) se administra como una dosis única.

Tabla 8. Especificaciones de la aguja de seguridad estéril de ELIGARD® (acetato de leuprolida)

Formulación de ELIGARD® (acetato de leuprolida)	Aguja de seguridad estéril	
	Calibre	Longitud
7.5 mg	Calibre 20	5/8 pulgadas
22.5 mg	Calibre 20	5/8 pulgadas

CONTRAINDICACIONES

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

Embarazo: ELIGARD® (acetato de leuprolida) está contraindicado en el embarazo debido a que puede causar daño fetal.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

- Los medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato deberían ser preparados y administrados sólo por profesionales de la salud que se encuentren familiarizados con el procedimiento. Los pacientes no deberían inyectárselos a sí mismos.
- Estas recomendaciones derivan de una revisión de reportes de errores en la manipulación de medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato, lo que resultó en una subdosificación y en una falta de eficacia.
- Los errores en la manipulación se relacionan con la complejidad del proceso de reconstitución, que involucra múltiples pasos para algunas de las formulaciones de liberación prolongada con Leuprolida acetato. Los errores reportados incluyen el uso incorrecto de la jeringa o aguja (ocasionando el goteo del preparado desde la jeringa), reconstitución inadecuada e inyección incorrecta del depósito de Leuprolida acetato.
- En caso que se sospeche o se tome conocimiento de un error en la manipulación, los pacientes deberán ser monitoreados adecuadamente.

Reacción de llamarada

ELIGARD® 7.5 mg; 22.5 mg (acetato de leuprolida), al igual que otros agonistas de la GnRH, provoca un incremento pasajero en las concentraciones séricas de testosterona durante la primera semana de tratamiento. ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) 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, incluido 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 GnRH, se observaron casos de obstrucción ureteral y/o compresión medular, que pueden contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales.

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

Pruebas de laboratorio

Se debe controlar la respuesta a ELIGARD® (acetato de leuprolida) midiendo las concentraciones séricas de testosterona y del antígeno prostático específico de forma periódica.

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementaron por encima de los valores basales durante la primera semana, y disminuyeron de ahí en más a niveles basales o por debajo de estos hacia fines de la segunda o tercera semana. Por lo general, los niveles de castración se alcanzaron dentro de dos a cuatro semanas.

Los niveles de testosterona de castración se mantuvieron durante el tratamiento con ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida). No se produjeron incrementos por encima del nivel de castración en ninguno de los pacientes. Generalmente, los niveles de castración se mantuvieron durante el tratamiento con ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida).

Una vez que se alcanzaron niveles de castración con ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida), sólo un paciente (< 1%) experimentó un rebrote, con niveles de testosterona >50 ng/dL.

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

Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio: la terapia con acetato de leuprolida 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 leuprolida.

Hiperglucemia y diabetes

Se han informado casos de hiperglucemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglucemia puede representar un desarrollo de diabetes mellitus o un empeoramiento del control de la glucemia en pacientes con diabetes. Monitoree periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes que reciben agonistas de la GnRH y maneje estas situaciones con las prácticas vigentes para el tratamiento de la hiperglucemia o diabetes.

Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en relación con el uso de agonistas de la GnRH en hombres. El riesgo parece bajo sobre la base de los odds ratios informados y debe evaluarse cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovasculares al momento de determinar un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para detectar síntomas y signos que puedan indicar desarrollo de enfermedad cardiovascular y deben ser manejados de acuerdo con las prácticas clínicas vigentes.

Efecto en el intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógeno puede prolongar el intervalo QT/QTc. El médico debe considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógeno superan los posibles riesgos en pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes, y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben corregirse. Considerar el monitoreo periódico de electrocardiogramas y electrolitos.

Toxicidad Embrío-fetal

Según los hallazgos en estudios en animales y el mecanismo de acción, el acetato de leuprolida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de desarrollo y reproducción en animales, se observaron anomalías fetales importantes después de la administración de acetato de leuprolida durante la gestación en ratas. Informar a las pacientes embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

Convulsiones

Se han observado casos posteriores a la comercialización de convulsiones en pacientes en tratamiento con acetato de leuprolida. Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como el bupropión y los ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente. Los pacientes que reciben un agonista de GnRH que experimentan convulsiones deben tratarse de acuerdo con la práctica clínica actual.

REACCIONES ADVERSAS

ELI_LEU_7.5/22.5_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

Se evaluó la seguridad de todas las formulaciones de ELIGARD® (acetato de leuprolida) en ensayos clínicos en los que participaron pacientes con cáncer de próstata avanzado. Además, se evaluó la seguridad de ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida) en 8 hombres castrados quirúrgicamente (Tabla 10). ELIGARD® (acetato de leuprolida), como otros análogos de la GnRH, 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 síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas de tratamiento son de preocupación en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción del tracto urinario o hematuria. Si estas condiciones empeoran, pueden generar problemas neurológicos, como debilidad y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios. Durante los ensayos clínicos, se controlaron de cerca los lugares de inyección. Consulte la Tabla 9 para ver un resumen de los eventos informados en el lugar de inyección.

Tabla 9. Eventos adversos informados en el sitio de inyección

ELIGARD® (acetato de leuprolida)	7.5 mg	22.5 mg
Número del estudio	AGL9904	AGL9909
Cantidad de pacientes	120	117
Tratamiento	1 inyección por mes hasta 6 meses	1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses
Cantidad de inyecciones	716	230
Quemazón/dolor intenso pasajero	248 (34.6%) inyecciones; 84% de los casos informados como leves	50 (21.7%) inyecciones; 86% informados como leves
Dolor (generalmente breve y leve)	4.3% de inyecciones (18.3% de pacientes)	3.5% de inyecciones (6.0% de pacientes)
Eritema (generalmente breve y leve)	2.6% de inyecciones (12.5% de pacientes)	0.9% de inyecciones ¹ (1.7% de pacientes)
Hematoma (leve)	2.5% de inyecciones (11.7% de pacientes)	1.7% de inyecciones (3.4% de pacientes)
Prurito	1.4% de inyecciones (9.2% de pacientes)	0.4% de inyecciones (0.9% de pacientes)
Induración	0.4% de inyecciones (2.5% de pacientes)	--
Úlceras	0.1% de inyecciones (> 0.8% de pacientes)	--

1. Se informó eritema tras 2 inyecciones de ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida). Un informe caracterizó el edema como leve y se resolvió dentro de los 7 días. El otro informe caracterizó el eritema como moderado y se resolvió dentro de los 15 días. Ningún paciente experimentó eritema en inyecciones múltiples.

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

Los siguientes eventos adversos sistémicos posibles o probablemente relacionados se produjeron durante los ensayos clínicos con ELIGARD® (acetato de leuprolida) y se informaron en > 2% de los pacientes (Tabla 10). A menudo, es difícil evaluar la causalidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Se excluyen las reacciones que no se consideraron relacionadas con el medicamento.

Tabla 10. Resumen de eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados informados por >2% de pacientes tratados con ELIGARD® (acetato de leuprolida)

ELIGARD® (acetato de leuprolida)		7.5 mg	7.5 mg	22.5 mg
Número del estudio		AGL9904	AGL9802	AGL9909
Cantidad de pacientes		120	8	117
Tratamiento		1 inyección por mes hasta 6 meses	1 inyección (pacientes castrados quirúrgicamente)	1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses
Sistema orgánico	Evento adverso	Número de Pacientes (porcentaje)		
Sistémico	Malestar y fatiga	21 (17.5 %)	-	7 (6.0%)
Sistema Nervioso	Mareos	4 (3.3%)	-	-
Vascular	Sofocos/sudor	68 (56.7%)*	2 (25.0%)*	66 (56.4%)*
Renal/Urinario	Frecuencia urinaria	-	-	3 (2.6%)
Gastrointestinal	Náuseas	-	-	4 (3.4%)
	Gastroenteritis /colitis	3 (2.5%)	-	-
Cutáneo	Prurito	-	-	3 (2.6%)
	Sudores nocturnos	-	-	-
Musculoesquelético	Artralgia	-	-	4 (3.4%)
Del aparato reproductor	Atrofia testicular	6 (5,0%)	-	-

*Consecuencias farmacológicas esperadas con la supresión de testosterona.

En las poblaciones de pacientes estudiadas que recibieron ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida), se informaron 86 eventos adversos de sofocos/sudor en 70 pacientes. De estos, 71 eventos (83%) fueron leves; 14 (16%) fueron moderados; 1 (1%) fue severo.

En la población de pacientes estudiada que recibió ELIGARD® 22.5 mg (acetato de leuprolida), se informaron 84 eventos adversos de sofocos/sudor en 66 pacientes. De estos, 73 eventos (87%) fueron leves; 11 (13%) fueron moderados; ninguno fue severo.

Además, los siguientes eventos adversos sistémicos posibles o probablemente relacionados fueron informados por < 2% de los pacientes tratados con ELIGARD® (acetato de leuprolida) en estos estudios clínicos.

Sistema y órganos	Evento adverso
Generales	Transpiración, insomnio, síncope, escalofrío, debilidad, letargo
Gastrointestinales	Flatulencia, constipación, dispepsia
Hematológicos	Disminución en el recuento de glóbulos rojos, hematocritos y hemoglobina
Metabólicos	Aumento de peso
Musculoesqueléticos	Temblores, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, atrofia muscular, dolor en las extremidades
Nerviosos	Alteración del olfato y del gusto, depresión, vértigo

Psiquiátricos	Insomnio, depresión, pérdida de la libido*
Renales/urinarios	Dificultad al orinar, dolor al orinar, orina escasa, espasmo vesical, sangre en orina, retención urinaria, micción urgente, incontinencia, nocturia, nocturia agravada
Del aparato reproductor/urogenital	Dolor/sensibilidad en los testículos, impotencia*, disminución de la libido*, ginecomastia*, dolor/sensibilidad en las mamas*, atrofia testicular*, disfunción eréctil, trastornos en el pene*, tamaño reducido del pene
Cutáneos	Alopecia, piel fría, sudores nocturnos*, aumento de la transpiración*
Vasculares	Hipertensión, hipotensión

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.

Cambios en la densidad ósea:

Se informó una disminución de la densidad ósea en la literatura médica en hombres sometidos a una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo agonista de la GnRH. Puede preverse que períodos prolongados de castración médica en hombres tengan efectos sobre la densidad ósea.

EXPERIENCIA POSTCOMERCIALIZACION

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

Sistema Nervioso: Convulsiones

Sistema respiratorio: Neumonitis intersticial

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se llevaron a cabo estudios de interacción farmacocinética entre fármacos con ELIGARD® (acetato de leuprolida).

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Categoría de embarazo X.

Resumen de riesgo

ELIGARD® (acetato de leuprolida) está contraindicado en el embarazo [ver *Contraindicaciones*].

Basado en los hallazgos en estudios animales y en el mecanismo de acción de ELIGARD® (acetato de leuprolida) puede producirse daño fetal cuando se administra a una embarazada [ver *Acción Farmacológica*].

Los datos disponibles de los estudios clínicos publicados y los informes de casos y de la base de datos de farmacovigilancia sobre la exposición al acetato de leuprolida durante el embarazo son insuficientes para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Según los estudios de reproducción en animales, el acetato de leuprolida puede estar asociado con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, incluida la pérdida temprana del embarazo y el daño fetal. En estudios de reproducción en animales, la administración subcutánea de acetato de leuprolida a conejos durante el período de organogénesis causó toxicidad embrifetal, disminución del peso fetal y un aumento dependiente de la dosis en las anomalías fetales mayores en animales a dosis inferiores a la dosis humana recomendada en función del área de superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada. Un estudio similar en ratas también mostró un aumento de la mortalidad fetal y una disminución del peso fetal, pero no hubo anomalías

ELI_LEU_7.5/22.5_PI_ARG_ID4420843/CPP_DIC2020.03

fetales importantes a dosis inferiores a la dosis humana recomendada en función del área de superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Datos en animales

En estudios reproductivos y de desarrollo en animales se observaron anomalías mayores fetales, luego de la administración de acetato de leuprolida a lo largo del embarazo. Hubo aumento de la mortalidad fetal y descenso del peso fetal en ratas y conejos. La mortalidad fetal es una consecuencia esperada de las alteraciones hormonales debido a esta droga.

Cuando se administró el día 6 de embarazo a dosis de prueba de 0.00024 mg/kg, 0.0024 mg/kg y 0.024 mg/kg (1/3255 a 1/33 de la dosis humana) a conejos, el acetato de leuprolida produjo un aumento relacionado con la dosis en anomalías fetales mayores. Estudios similares en ratas no pudieron demostrar un aumento en las malformaciones fetales. Hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal con las dos dosis más altas de acetato de leuprolida en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg/kg) en ratas.

Lactancia

Resumen de riesgos

La seguridad y eficacia de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) no se ha establecido en mujeres. No hay información con respecto a la presencia de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) en leche humana o animal, su efecto en el lactante o en la producción de leche. Se deben evaluar los beneficios para el desarrollo y la salud del lactante junto con la necesidad clínica de la madre, así como cualquier posible efecto adverso con ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) en el lactante o de la afección materna subyacente.

Mujeres y varones con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Se debe excluir el embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) si está clínicamente indicado.

Anticoncepción

Mujeres

ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) no es un anticonceptivo. Si se indica la anticoncepción, aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con ELIGARD[®] (acetato de leuprolida).

Infertilidad

En base a sus efectos farmacodinámicos de la disminución de la secreción de esteroides gonadales, se espera que la fertilidad disminuya durante el tratamiento con ELIGARD[®]. Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (> 18 años) con acetato de leuprolida y análogos similares han demostrado la reversibilidad de la supresión de la fertilidad cuando se suspende el medicamento después de la administración continua durante períodos de hasta 24 semanas.

No hay evidencia de que las tasas de embarazo se vean afectadas después de la interrupción de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida).

Los estudios en animales (ratas y monos prepúberes y adultos) con acetato de leuprolida y otros análogos de GnRH han demostrado una recuperación funcional de la supresión de la fertilidad.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de ELIGARD[®] 7.5 mg y 22.5 mg (acetato de leuprolida) no fueron establecidas en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70 %) estudiados en los ensayos clínicos tenían 70 años o más.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Se han realizado estudios de carcinogénesis de dos años con acetato de leuprolida 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 dosis diarias altas (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 en machos (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias o tumores inducidos por acetato de leuprolida con una dosis que llegó a 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuprolida por hasta tres años con dosis que llegaron a 10 mg/día y por dos años con dosis que llegaron a 20 mg/día sin anomalías hipofisarias demostrables. No se efectuaron estudios de carcinogénesis con ELIGARD® (acetato de leuprolida).

Se realizaron estudios de mutagenicidad con acetato de leuprolida usando sistemas bacterianos y de mamíferos y con ELIGARD® 7.5 mg (acetato de leuprolida) en sistemas bacterianos. Estos estudios no aportaron datos de potencial mutagénico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de ELIGARD® (acetato de leuprolida) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a cansancio, mareos y trastornos de la visión, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En ensayos clínicos usando acetato de leuprolida en pacientes adultos, la administración de dosis tan altas como 20 mg/día por más de dos años no mostraron efectos adversos diferentes de los presentados con la dosis de 1 mg/día.

No se conocen antídotos específicos para ELIGARD® (acetato de leuprolida).

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

CONSERVACION:

Conservar entre 2 y 8° C; en el envase original para protegerlo de la humedad.

Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C por hasta ocho semanas antes de reconstituirlo y administrarlo.

Incompatibilidades

El acetato de leuprolida presente en la jeringa B sólo debe mezclarse con el disolvente en la jeringa A y no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fecha de última revisión: Diciembre 2020

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 AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 50.679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO EN:

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-85684341- MONTE VERDE - Prospectos - Certificado N50.679.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.24 11:15:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.24 11:15:04 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

ELIGARD® 45 mg ACETATO DE LEUPROLIDA Inyectable liofilizado

Industria Estadounidense.

Venta bajo receta archivada

INDICACIONES

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) está indicado para el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado en adultos.

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) también está indicado para el tratamiento de pubertad precoz central (CPP) en pacientes pediátricos de 2 años en adelante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida)

- 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 (acetato de leuprolida) 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 hexanodiol, 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 ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

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.

DESCRIPCIÓN

ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) es una formulación polimérica estéril de acetato de leuprolida, un agonista de la GnRH, para inyección subcutánea. Está diseñado para liberar acetato de leuprolida a una velocidad controlada a lo largo de un período terapéutico de seis meses.

El acetato de leuprolida es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) 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-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal).

ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) es prellenado y suministrado en dos jeringas estériles distintas cuyo contenido se mezcla inmediatamente antes de la administración. Las dos jeringas se unen y el producto de dosis única se mezcla hasta que esté homogéneo. ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) se administra por vía subcutánea, donde se forma un sólido depósito para la liberación del fármaco.

Una jeringa contiene el sistema de liberación ATRIGEL[®] y la otra contiene acetato de leuprolida. ATRIGEL[®] es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica poli(DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelta en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Tabla 1. Composición del Sistema de liberación y Formulación del Producto Reconstituido ELIGARD[®] (acetato de leuprolida)

ELIGARD [®] (acetato de leuprolida)		45 mg
Jeringa ATRIGEL[®] Sistema de Liberación	Polímero	PLG
	Descripción	Copolímero con hexanodiol
	Polímero	
	Relación molar de polímero DL-láctido a glicólido	85:15
Producto reconstituido	Polímero liberado	165 mg
	NMP liberado	165 mg
	Acetato de leuprolida liberado	45 mg
	Leuprolida base libre equivalente aproximada	42 mg
	Peso aproximado de formulación administrada	375 mg
	Volumen de inyección aproximado	0.375 mL

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El acetato de leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra en forma continua en dosis terapéuticas. Después de una estimulación inicial de los receptores GnRH, la administración crónica de acetato de leuprolida resulta en la regulación a la baja de los receptores de GnRH, reducción en la liberación de LH, FSH y consecuentemente 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 leuprolida resulta en un incremento inicial de los niveles de circulación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo-estimulante (FSH), lo cual lleva a un aumento pasajero 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 leuprolida 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 del inicio del tratamiento. Estudios a largo plazo demostraron que la continuación de la terapia con acetato de leuprolida mantiene la testosterona por debajo del nivel de castración por hasta siete años.

FARMACOCINÉTICA:

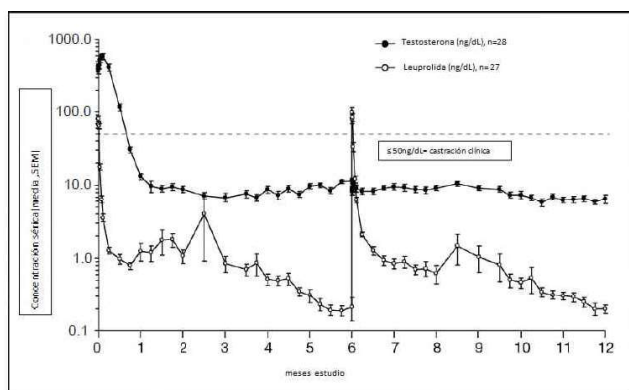
Absorción:

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida)

Cáncer de próstata avanzado

En la Figura 1, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante inyecciones administradas al inicio y a los seis meses [ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida)] a 27 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolida aumentó a 82 ng/mL y 102 ng/mL ($C_{m\acute{a}x}$) aproximadamente 4.5 horas después de la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Después del incremento inicial tras cada inyección, la media de las concentraciones séricas se mantuvo relativamente constante (0.2 – 2.0 ng/mL).

Figura 1. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 27) a ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en el Mes 6



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

Pubertad Precoz Central

Después de una inyección subcutánea inicial de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) en niños de 4 a 9 años con Pubertad Precoz Central, los niveles de leuprolida alcanzaron su punto máximo 4 horas después de la dosis con una $C_{m\acute{a}x}$ media de 212.3 ng/mL. La absorción se produjo en dos fases, una fase de explosión seguida de una fase de meseta. El nivel medio de leuprolida sérica en meseta de 4 a 48 semanas fue de aproximadamente 0.37 ng/mL con un rango de 0.18 a 0.63 ng / ml. No hubo acumulación de leuprolida después de la segunda dosis.

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

La distribución de leuprolida tras la administración de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) no fue evaluada en niños.

Metabolismo: En voluntarios sanos masculinos, 1 bolo de 1 mg de leuprolida administrado por vía intravenosa reveló que la media de aclaramiento sistémico fue de 8.34 L/h, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas sobre la base de un modelo bicompartimental.

No se realizó ningún estudio de metabolismo con ELIGARD® (acetato de leuprolida). Tras la administración de diferentes formulaciones de acetato de leuprolida, el metabolito principal de acetato de leuprolida es un metabolito pentapéptido (M-1).

Excreción: No se realizó ningún estudio de excreción del fármaco con ELIGARD® (acetato de leuprolida).

Geriátricos: ver uso en Poblaciones Especiales

Raza: En los pacientes estudiados, la media de las concentraciones séricas de leuprolida fue similar independientemente de la raza. Consultar la Tabla 2 a fin de obtener información sobre la distribución de los pacientes en estudio por raza.

Tabla 2. Caracterización de los pacientes en estudio según la raza

Raza	ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida)
Blanca	17
Negra	7
Hispánica	3

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

FARMACODINAMIA:

Después de la primera dosis de ELIGARD® (acetato de leuprolida), 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.

Un paciente el Día 1 y otro paciente el Día 29 fueron retirados del estudio de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida). De los 109 pacientes que permanecieron en el estudio, 108 (99.1%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Un paciente no logró la supresión a nivel de castración y fue retirado del estudio el Día 85. Una vez que se logró la supresión de testosterona a nivel de castración, un paciente (< 1%) demostró elevación (concentraciones > 50 ng/dL después de lograr niveles de castración) (Figura 2).

En el ensayo clínico que evaluó ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) en pacientes pediátricos con Pubertad Precoz Central hubo un aumento transitorio en los niveles circulantes de LH, FSH, estradiol y testosterona después de la primera administración. Se observó una disminución sostenida en los niveles de LH y FSH estimulados por agonistas basales y de GnRH junto con reducciones marcadas en estradiol basal y testosterona después de la administración repetida.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudios Clínicos en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, con ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) en pacientes con cáncer de próstata en estadios A a D (según el sistema Jewett) que recibieron por lo menos una única inyección del fármaco en estudio (Tabla 3). Este estudio evaluó el

logro y el mantenimiento de la supresión de la testosterona sérica a nivel de castración durante la terapia (Figura 2).

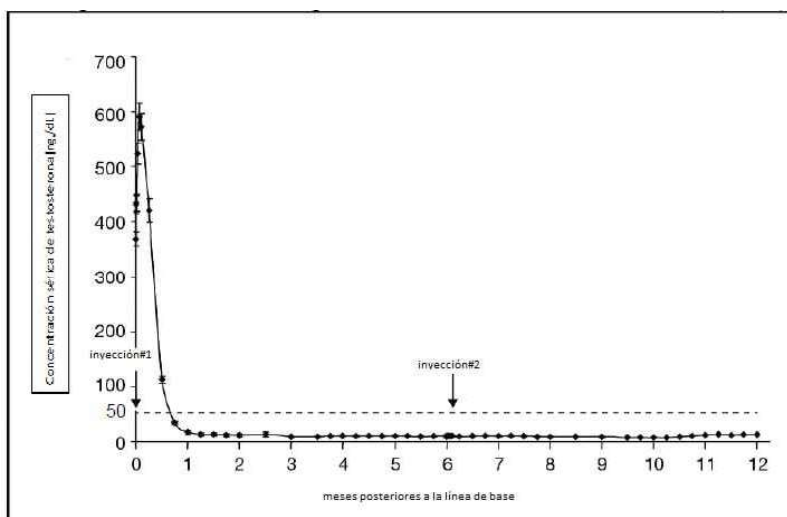
Durante el estudio AGL0205 en el que se utilizó ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida), una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente (< 1%) demostró elevación. Este paciente alcanzó la supresión a nivel de castración el Día 21 y la mantuvo hasta el Día 308 cuando el nivel de testosterona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

Tabla 3. Resumen de los estudios clínicos con ELIGARD® (acetato de leuprolida)

		45 mg
Número del estudio		AGL0205
Cantidad total de pacientes		111 (103 finalizaron ¹)
Estadios según Jewett	Estadio A	5
	Estadio B	43
	Estadio C	19
	Estadio D	44
Tratamiento		1 inyección (5 pacientes)
		2 inyecciones, 1 cada seis meses (106 pacientes)
Duración del tratamiento		12 meses
Media de la concentración de testosterona (ng/dL)	Basal	367.7
	Día 2	588.6
	Día 14	Por debajo del basal
	Día 28	16.7
	Final	12.6
Cant. de pacientes por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL)	Día 28	108 de 109 (99.1%)
	Día 35	-
	Día 42	-
	Final	102 (99%)

1. Dos pacientes fueron retirados antes de la extracción de sangre del Mes 1. Un paciente no logró el nivel de castración y fue retirado el Día 85. Los 5 pacientes no evaluables que lograron el nivel de castración para el Día 28 mantuvieron ese nivel en cada punto temporal hasta la retirada, inclusive.

Figura 2. ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 103)



El PSA sérico disminuyó en todos los pacientes cuyos valores basales se encontraban por encima del límite normal. Consultar la Tabla 4 para obtener un resumen de la efectividad de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) para reducir los valores séricos de PSA.

Tabla 4. Efecto de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) sobre los valores séricos del PSA en el paciente

ELIGARD [®] (acetato de leuprolida)	45 mg
Media de reducción del PSA al final del estudio	97%
Pacientes con PSA normal al final del estudio*	95%

*Entre pacientes que presentaron niveles elevados en el basal

Otros criterios secundarios de valoración de eficacia incluyeron estado de desempeño de la OMS, dolor en los huesos, dolor al orinar y signos y síntomas que involucren el sistema urinario. Consulte la Tabla 5 para obtener un resumen de estos criterios de valoración.

Tabla 5. Criterios secundarios de valoración de eficacia

ELIGARD [®] (acetato de leuprolida)		45 mg
Basal	Estado de la OMS = 0 ¹	90%
	Estado de la OMS = 1 ²	7%
	Estado de la OMS = 2 ³	3%
	Media del dolor en los huesos ⁴ (rango)	1.38 (1-7)
	Media del dolor al orinar (rango)	1.22 (1-8)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Baja
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	89 (80%)
		Mes 12

Seguimiento	Estado de la OMS = 0	94%
	Estado de la OMS = 1	5%
	Estado de la OMS = 2	1%
	Media de dolor en los huesos (rango)	1.31 (1-8)
	Media de dolor al orinar (rango)	1.07 (1-5)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Disminuyó de forma moderada
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	60 (58%)

1. Estado de la OMS = 0 clasificado como "completamente activo".
2. Estado de la OMS = 1 clasificado como "limitado en actividades que requieren esfuerzo pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo liviano o sedentario".
3. Estado de la OMS = 2 clasificado como "ambulatorio pero incapaz de realizar actividades".
4. Escala de puntaje del dolor: 1 (sin dolor) a 10 (máximo dolor).

Estudios Clínicos de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) en pacientes con Pubertad Precoz

La eficacia de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) fue evaluada en un estudio clínico no controlado, de un brazo simple, de etiqueta abierta en el cual 64 pacientes pediátricos (62 mujeres y 2 varones, naife a tratamiento previo GnRH) con Pubertad Precoz Central recibieron al menos una dosis de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) con intervalos de dosis de 24 semanas y fueron observados durante 12 meses. La edad promedio era 7.5 años (rango de 4 a 9 años) al comienzo del tratamiento.

En pacientes pediátricos con CPP, ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) redujo las gonadotropinas basales a niveles pre-pubertad. La supresión del pico de las concentraciones de LH estimulada a < 4 UI/L fue alcanzado en 87% de los pacientes al mes 6 y en 86% de los pacientes al mes 12.

La supresión de la concentración de estradiol o testosterona a los niveles pre-pubertad en la evaluación de 6 meses se logró en 97% y 100% de pacientes, respectivamente. La supresión de estradiol o testosterona se mantuvo en la evaluación de 12 meses con el 98% (55/56 mujeres) y el 50% (1/2 hombres) manteniendo la supresión. ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) suprimió o revirtió la progresión de los signos clínicos de la pubertad con reducciones en la velocidad de crecimiento y la edad ósea. La velocidad media de crecimiento disminuyó de 8.9 ± 13.1 cm/año a 1 mes a 6.9 ± 3.1 cm/año a 6 meses y a 6.4 ± 1.9 cm/año a 12 meses.

Tabla 6: Niveles de hormonas reproductivas en pacientes pediátricos con CPP tratados con ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) cada 6 meses^a

Resultado ^b	% (n/N) de pacientes que alcanzan resultados			
	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
Nivel de LH < 4 UI/L ^b	85 (51/60)	87 (54/62) ^c	85 (50/59)	86 (50/58)
Nivel estradiol < 73.4 pmol/L (<20 pg/mL)	98 (56/57)	97 (58/60)	98 (56/57)	98 (55/56)
Nivel testosterona < 1 nmol/L (<28.4 ng/dL)	100(2/2)	100 (2/2)	100 (2/2)	50 (1/2)
Nivel FSH < 2.5 UI/L	62 (37/60)	66 (41/62)	44 (26/59)	55 (32/58)

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

^a Para Poblaciones con Intención de prueba (N=62)

^b Post estimulación con agonista GnRH

^c Resultado primario de eficacia

Ocho de 62 pacientes mujeres no cumplieron el criterio primario de eficacia para LH < 4 UI/L a los 6 meses. En 4 de los 8 pacientes, el nivel de LH a los 6 meses estuvo entre 4.2 y 4.8 UI/L. Los 4 pacientes remanentes tuvieron niveles de LH > 5 UI/L. Sin embargo, el estradiol posterior a la estimulación se suprimió a niveles prepúberes (<20 pg/mL) en siete de los ocho pacientes al mes 6 y se mantuvo hasta el mes 12.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Importante: ADMINISTRACIÓN A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

ELIGARD[®] debe ser administrado por profesionales de la salud. ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) se administra de manera subcutánea y proporciona una liberación continua de acetato de leuprolida durante un período de tratamiento de seis meses (Tabla 7). La inyección entrega la dosis de acetato de leuprolida incorporada en una formulación polimérica.

Tabla 7. Dosis recomendada de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida)

Dosis	45 mg
Dosis recomendada	1 inyección cada 6 meses

Al igual que con otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el sitio de inyección debe variar periódicamente. El lugar específico elegido para aplicar la inyección debe ser un área con suficiente tejido subcutáneo blando o flojo. 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 (por ejemplo, con un cinturón o ropa ajustada en la cintura).

En el caso de tratamiento de la pubertad precoz central suspender el tratamiento con ELIGARD[®] 45 mg (acetato de leuprolida) a la edad adecuada de inicio de la pubertad.

Monitoreo en Pubertad Precoz

La respuesta a la administración subcutánea de ELIGARD[®] 45 mg (acetato de leuprolida) debe ser monitoreada con un test de estimulación con agonista GnRH, niveles basales de hormona luteinizante sérica (LH) o niveles de concentración sérica de hormonas sexuales en 1 a 2 meses después de iniciar la terapia y posteriormente de acuerdo al criterio clínicamente apropiado, y progresión de las características sexuales secundarias. Adicionalmente, deben evaluarse cada 3 a 6 meses la altura (para el cálculo de la velocidad de crecimiento) y la edad ósea.

El no cumplimiento del tratamiento o recibir dosis inadecuadas podría conducir a un aumento de los valores de gonadotropinas y/o hormonas sexuales por encima de los niveles prepuberales resultando en un control inadecuado del proceso puberal. Si la dosis de ELIGARD[®] 45 mg (acetato de leuprolida) no es adecuada, puede ser necesario cambiar a un agonista de GnRH alternativo para el tratamiento de la pubertad precoz central con la capacidad de ajustar la dosis.

Instrucciones de reconstitución

LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

Use técnica aséptica incluyendo el uso de guantes durante la reconstitución (mezclado) y la administración. Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de la reconstitución de manera de facilitar la administración. Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30°C por hasta ocho semanas antes de reconstituirlo y administrarlo. Una vez reconstituido, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos o debe ser descartado.

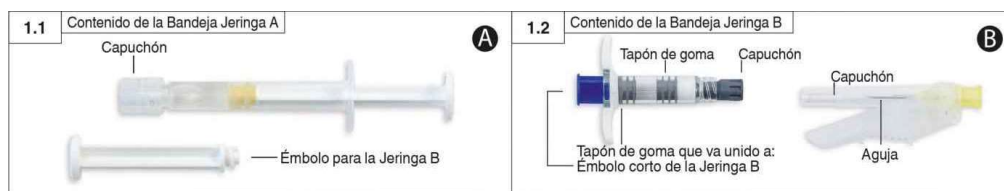
ELIGARD® (acetato de leuprolida) se envasa en un cartón conteniendo 2 bandejas termoformadas y este inserto:

Tabla 8. Contenido de las dos bandejas en el cartón de ELIGARD® (acetato de leuprolida)

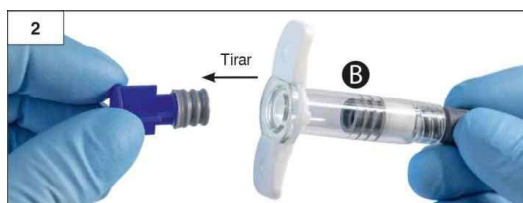
Bandeja Jeringa A	Bandeja Jeringa B
Jeringa A prellenada con diluyente para reconstitución (Sistema de Liberación ATRIGEL®)	Jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuprolida
Un vástago del émbolo blanco largo (para ser usada con jeringa B)	Aguja de seguridad
Paquetes de desecantes	Paquetes de desecantes

Siga estrictamente las instrucciones detalladas a continuación para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® (acetato de leuprolida) antes de la administración:

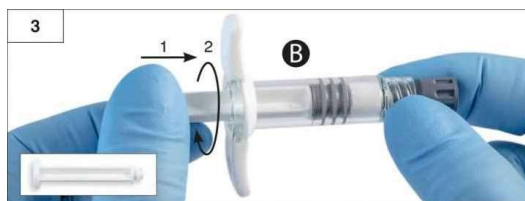
Paso 1: En un lugar limpio, abra ambas bandejas y extraiga el contenido. Elimine los paquetes de desecantes. Abra el empaque de la aguja de seguridad retirando la lengüeta de papel.



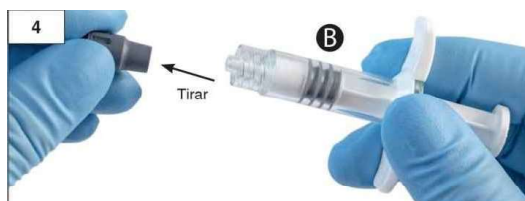
Paso 2: Tire (no desenrosque) del vástago émbolo corto de color azul de la jeringa B junto con el tapón gris al que va unido y descártelos. **No intente mezclar el producto si quedan dos tapones en la jeringa.**



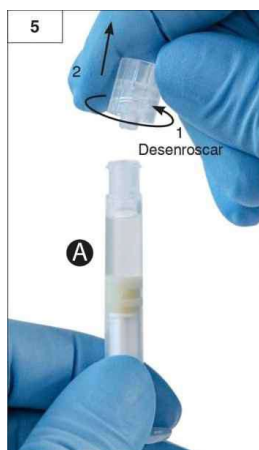
Paso 3: Enrosque suavemente el vástago del émbolo blanco en el tapón primario gris que queda en la jeringa B.



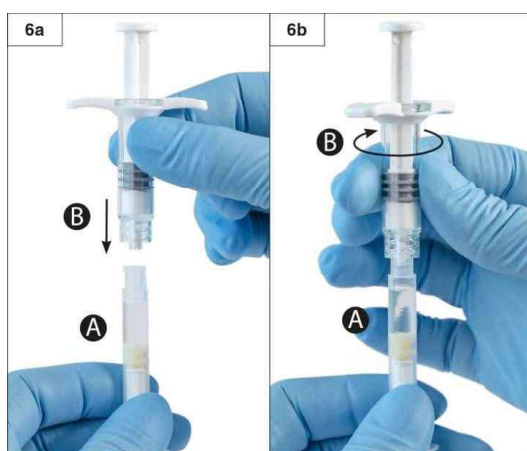
Paso 4: Retire y descarte el tapón de goma gris de la jeringa B.



Paso 5: Sujete la Jeringa A en posición vertical para asegurarse que no se derrama líquido y desenrosque su capuchón transparente.



Paso 6: Acople ambas jeringas presionando y enroscando suavemente hasta que estén bien sujetas. **No apriete en exceso.**



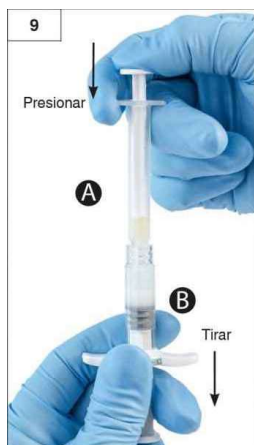
Paso 7: Inyecte el contenido del líquido de la Jeringa A en el polvo de Acetato de Leuprolida contenido en la Jeringa B.



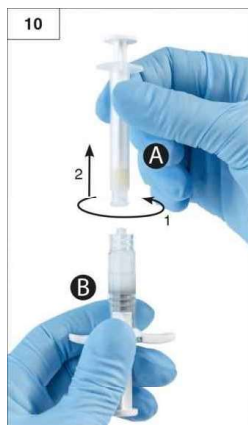
Paso 8: Mezcle bien el producto durante aproximadamente 45 segundos empujando el contenido de ambas jeringas hacia atrás y adelante entre ambas jeringas para obtener una suspensión uniforme. Una vez que se mezcla por completo, la suspensión tendrá un aspecto incoloro a amarillo claro. **NOTA:** el producto debe mezclarse tal como se describe. No lo agite ya que no se mezclará adecuadamente.



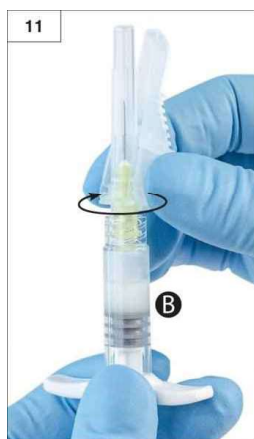
Paso 9: Después de mezclar, mantenga las jeringas en forma vertical con la Jeringa B en la parte inferior. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la Jeringa B oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retrayendo ligeramente el émbolo de la Jeringa B.



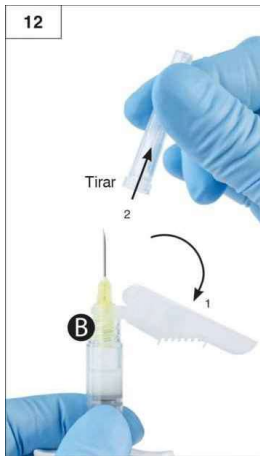
Paso 10: Desenrosque la Jeringa A para desacoplar las jeringas mientras continúa retrayendo el émbolo de la Jeringa B. **Nota: en la formulación quedarán pequeñas burbujas de aire. Esto es aceptable.**



Paso 11: Continúe sosteniendo la Jeringa B vertical con el extremo abierto hacia arriba. Mantenga el émbolo blanco de la jeringa B hacia atrás para prevenir pérdida de producto y coloque el cartucho de la aguja de seguridad. Gire suavemente en sentido horario dando aproximadamente $\frac{3}{4}$ de vuelta hasta que la aguja quede segura. No apriete demasiado porque puede dañarse el casquillo de la jeringa resultando en una pérdida de producto durante la inyección. La cubierta de seguridad también puede dañarse si la aguja se gira con demasiada fuerza.



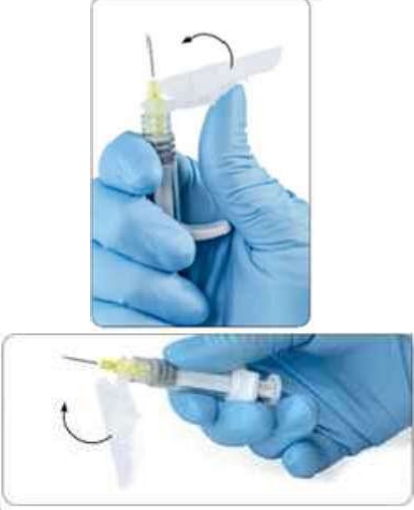
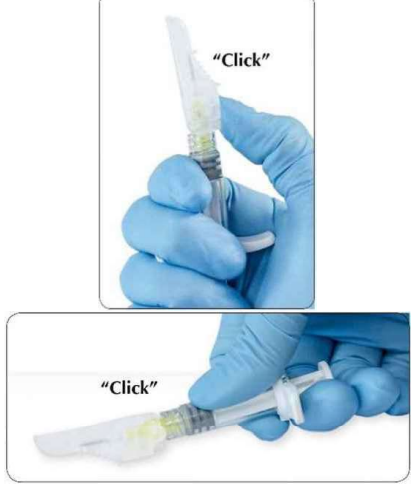
Paso 12: (1) Mueva la cubierta de seguridad fuera de la aguja y hacia la jeringa y (2) quitar el cartucho protector transparente de la aguja inmediatamente antes de la administración.



Nota: Si el casquillo de la aguja de seguridad parece dañado o tiene pérdidas, el producto no debe ser usado. La aguja dañada NO debe ser reemplazada y el producto NO debe ser inyectado. En el caso de que el casquillo de la aguja esté dañado o se observen pérdidas, debe usarse una nueva unidad de ELIGARD® (acetato de leuprolida).
Ante cualquier consulta respecto de cómo proceder comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127”

Procedimiento de administración

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elija un lugar para la inyección subcutánea en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar con suficiente tejido subcutáneo que no posea exceso de pigmentación, nódulos, lesiones o vello y que no haya sido usada recientemente 2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol 3. Utilizando el pulgar y el dedo índice, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección
	<ol style="list-style-type: none"> 4. Utilizando su mano dominante, coloque la aguja rápidamente a un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel. La profundidad de penetración dependerá de la cantidad y del volumen del tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Una vez insertada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante 5. Inyecte el fármaco empujando lenta y sostenidamente. Presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía 6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción

	<p>7. Inmediatamente después de retirar la aguja, active la cubierta de seguridad usando un dedo/pulgar o una superficie plana y empuje hasta que está completamente cubierto el extremo de la aguja y trábelo en su lugar.</p>
	<p>8. Un “click” audible y táctil verifica la posición trabada. 9. Chequee que el cartucho de seguridad está completamente cerrado. Descarte en forma segura todos los componentes en un contenedor de materiales biológicos apropiado.</p>

PRESENTACIONES

ELIGARD® (acetato de leuprolida) está disponible en las siguiente concentración:

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida)

ELIGARD® (acetato de leuprolida) es una suspensión inyectable de acetato de leuprolida que está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja de seguridad estéril (Tabla 9), un desecante con gel de sílice para controlar la absorción de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos de reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. La jeringa A contiene diluyente para reconstitución (sistema de liberación ATRIGEL®) y la Jeringa B contiene el polvo liofilizado de acetato de leuprolida. Una vez reconstituido, ELIGARD® (acetato de leuprolida) se administra como una dosis única.

Tabla 9. Especificaciones de la aguja de seguridad estéril de ELIGARD® (acetato de leuprolida)

Formulación de ELIGARD® (acetato de leuprolida)	Aguja de seguridad estéril	
	Calibre	Longitud
45 mg	Calibre 18	5/8 pulgadas

CONTRAINDICACIONES

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

Embarazo: ELIGARD® (acetato de leuprolida) está contraindicado en el embarazo debido a que puede causar daño fetal.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

-Los medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato deberían ser preparados y administrados sólo por profesionales de la salud que se encuentren familiarizados con el procedimiento. Los pacientes no deberían inyectárselos a sí mismos.
-Estas recomendaciones derivan de una revisión de reportes de errores en la manipulación de medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato, lo que resultó en una subdosificación y en una falta de eficacia.
-Los errores en la manipulación se relacionan con la complejidad del proceso de reconstitución, que involucra múltiples pasos para algunas de las formulaciones de liberación prolongada con Leuprolida acetato. Los errores reportados incluyen el uso incorrecto de la jeringa o aguja (ocasionando el goteo del preparado desde la jeringa), reconstitución inadecuada e inyección incorrecta del depósito de Leuprolida acetato.
-En caso que se sospeche o se tome conocimiento de un error en la manipulación, los pacientes deberán ser monitoreados adecuadamente.

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) usado en tratamiento de cáncer de próstata avanzado

Reacción de llamarada

ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) 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, incluido 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 GnRH, se observaron casos de obstrucción ureteral y/o compresión medular, que pueden contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales.

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

Pruebas de laboratorio

Se debe controlar la respuesta a ELIGARD® (acetato de leuprolida) midiendo las concentraciones séricas de testosterona y del antígeno prostático específico de forma periódica.

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementaron por encima de los valores basales durante la primera semana, y disminuyeron de ahí en más a niveles basales o por debajo de estos hacia fines de la segunda o tercera semana. Por lo general, los niveles de castración se alcanzaron dentro de dos a cuatro semanas.

Una vez que se alcanzaron niveles de castración con ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida), sólo un paciente (< 1%) experimentó un rebrote, con niveles de testosterona >50 ng/dL.

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

Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio: la terapia con acetato de leuprolida 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 leuprolida.

Hiperglucemia y diabetes

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/CPP_DIC2020.03

Se han informado casos de hiperglucemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglucemia puede representar un desarrollo de diabetes mellitus o un empeoramiento del control de la glucemia en pacientes con diabetes. Monitoree periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes que reciben agonistas de la GnRH y maneje estas situaciones con las prácticas vigentes para el tratamiento de la hiperglucemia o diabetes.

Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en relación con el uso de agonistas de la GnRH en hombres. El riesgo parece bajo sobre la base de los odds ratios informados y debe evaluarse cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovasculares al momento de determinar un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para detectar síntomas y signos que puedan indicar desarrollo de enfermedad cardiovascular y deben ser manejados de acuerdo con las prácticas clínicas vigentes.

Efecto en el intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógeno puede prolongar el intervalo QT/QTc. El médico debe considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógeno superan los posibles riesgos en pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes, y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben corregirse. Considerar el monitoreo periódico de electrocardiogramas y electrolitos.

Toxicidad Embrio-fetal

Según los hallazgos en estudios en animales y el mecanismo de acción, el acetato de leuprolida puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de desarrollo y reproducción en animales, se observaron anomalías fetales importantes después de la administración de acetato de leuprolida durante la gestación en ratas. Informar a las pacientes embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto.

Convulsiones

Se han observado casos posteriores a la comercialización de convulsiones en pacientes en tratamiento con acetato de leuprolida. Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como el bupropión y los ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente. Los pacientes que reciben un agonista de GnRH que experimentan convulsiones deben tratarse de acuerdo con la práctica clínica actual.

ELIGARD® (acetato de leuprolida) 45 mg usado en tratamiento de Pubertad Precoz Central

Aumento inicial de gonadotropinas y hormonas sexuales

Durante la fase temprana del tratamiento, las gonadotropinas y las hormonas sexuales aumentan por encima de los valores basales debido al efecto estimulante inicial de la droga. Por lo tanto, un aumento en los signos y síntomas de la pubertad incluyendo el sangrado vaginal, podría ser observado durante las primeras semanas de tratamiento o después de dosis posteriores. Se debe notificar al médico si estos síntomas continúan más allá del segundo mes después de la administración de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida).

Eventos psiquiátricos

Se han reportado eventos psiquiátricos en pacientes que reciben agonistas de GnRH. Los reportes post-comercialización con esta clase de drogas incluyen síntomas de fragilidad emocional, tales como llanto, irritabilidad, impaciencia, furia y agresividad. Se recomienda monitorear el empeoramiento de estos síntomas durante el tratamiento.

Convulsiones

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

Se han observado casos posteriores a la comercialización de convulsiones en pacientes en tratamiento con acetato de leuprolida. Estos incluyeron pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y en pacientes con medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones como el bupropión y los ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de las afecciones mencionadas anteriormente.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de próstata avanzado

Se evaluó la seguridad de ELIGARD® (acetato de leuprolida) en ensayos clínicos en los que participaron pacientes con cáncer de próstata avanzado. ELIGARD® (acetato de leuprolida), como otros análogos de la GnRH, 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 síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas de tratamiento son de preocupación en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción del tracto urinario o hematuria. Si estas condiciones empeoran, pueden generar problemas neurológicos, como debilidad y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios. Durante los ensayos clínicos, se controlaron de cerca los lugares de inyección. Consulte la Tabla 10 para ver un resumen de los eventos informados en el lugar de inyección.

Tabla 10. Eventos adversos informados en el sitio de inyección

ELIGARD® (acetato de leuprolida)	45 mg
Número del estudio	AGL0205
Cantidad de pacientes	111
Tratamiento	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Cantidad de inyecciones	217
Quemazón/dolor intenso pasajero	35 (16%) inyecciones; 91.4% informados como leves ¹
Dolor (generalmente breve y leve)	4.6% de Inyecciones ²
Hematoma (leve)	2.3% de inyecciones ³

1. Tras la inyección de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida), 3 de los 35 eventos de quemazón/dolor intenso se informaron como moderados.

2. El dolor pasajero fue informado como leve en 9 de 10 eventos (90%) y moderado en 1 de 10 eventos (10%) tras la inyección de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida).

3. Se informaron hematomas leves tras 5 inyecciones (2.3%) y hematomas moderados tras 2 inyecciones (<1%) de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) .

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

Los siguientes eventos adversos sistémicos posibles o probablemente relacionados se produjeron durante los ensayos clínicos con ELIGARD® (acetato de leuprolida) y se informaron en > 2% de los pacientes (Tabla 11). A menudo, es difícil evaluar la causalidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Se excluyen las reacciones que no se consideraron relacionadas con el medicamento.

Tabla 11. Resumen de eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados informados por >2% de pacientes tratados con ELIGARD® (acetato de leuprolida)

ELIGARD® (acetato de leuprolida)		45 mg
Número del estudio		AGL0205
Cantidad de pacientes		111
Tratamiento		1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Sistema orgánico	Evento adverso	Número de pacientes
Sistémico	Malestar y fatiga	13 (11.7%)
	Debilidad	4 (3.6%)
Vascular	Sofocos/sudor	64 (57.7%)*
Cutáneo	Sudores nocturnos	3 (2.7%)*
Musculoesquelético	Mialgia	5 (4.5%)
	Dolor en las extremidades	3 (2.7%)
Del aparato reproductor	Atrofia testicular	8 (7.2%)*
	Ginecomastia	4 (3.6%)*

*Consecuencias farmacológicas esperadas con la supresión de testosterona.

En la población de pacientes estudiada que recibió ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida), se informaron 89 eventos adversos de sofocos en 64 pacientes. De estos, 62 eventos (70%) fueron leves; 27 (30%) fueron moderados; ninguno fue severo.

Además, los siguientes eventos adversos sistémicos posibles o probablemente relacionados fueron informados por < 2% de los pacientes tratados con ELIGARD® (acetato de leuprolida) en estos estudios clínicos.

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

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.

Cambios en la densidad ósea:

Se informó una disminución de la densidad ósea en la literatura médica en hombres sometidos a una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo agonista de la GnRH.

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

Puede preverse que períodos prolongados de castración médica en hombres tengan efectos sobre la densidad ósea.

Experiencia en ensayos clínicos en pacientes con Pubertad Precoz

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) fue evaluada en un ensayo clínico no controlado, de un brazo simple, de etiqueta abierta en el cual 64 sujetos con CPP recibieron al menos una dosis de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida). La edad de los sujetos osciló entre los 4 a 9 años, 62 de los sujetos eran mujeres y 2 varones.

El ensayo clínico de ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) incluyó sujetos de los siguientes grupos étnicos y raciales: 53% blancos; 23% negros; 8% indios americanos o nativos de Alaska; 5% asiáticos; 2% nativos de Hawái u otros isleños del Pacífico. 56% de los sujetos se identificaron como Hispánicos o de etnia latina. Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Reacciones adversas ocurridos en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida) en un ensayo de brazo simple de etiqueta abierta

Reacciones adversas	% de Pacientes (N=64)
Dolor en el sitio de inyección	31
Nasofaringitis	22
Pirexia	17
Dolor de cabeza	16
Tos	13
Dolor abdominal	9
Eritema en el sitio de inyección	9
Nauseas	8
Constipación	6
Vómitos	6
Infección del tracto respiratorio superior	6
Broncoespasmo	6
Tos productiva	6
Sofocos	5

Otras reacciones adversas seleccionadas con ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida):

Psiquiátricas

Trastornos emocionales (2%) e irritabilidad (2%).

EXPERIENCIA POSTCOMERCIALIZACION

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

Sistema Nervioso: Convulsiones

Sistema respiratorio: Neumonitis intersticial

Las siguientes reacciones adversas fueron observadas en el uso post aprobación de productos que contienen acetato de leuprolida en pacientes pediátricos. Dado que estas

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

reacciones son reportadas voluntariamente por parte de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga.

Reacciones alérgicas: Anafilaxia, erupción, urticaria y reacciones fotosensibles

Generales: dolor de pecho, aumento de peso, disminución de peso, apetito disminuido, fatiga.

Anormalidades de laboratorio: Disminución de glóbulos blancos.

Metabólicas: Diabetes mellitus.

Tejido musculoesquelético y conectivo: artralgia, epifisiolisis, espasmos musculares, mialgia

Neurológicas: neuropatía periférica, convulsiones, parálisis, insomnio.

Psiquiátricas: Se ha observado labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión con agonistas de GnRH, incluido ELIGARD® 45 mg (acetato de leuprolida); Depresión, incluidos los reportes poco frecuentes de ideación e intento suicida, se ha informado de agonistas de GnRH en pacientes pediátricos tratados para CPP. Muchos, pero no todos, de estos pacientes tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica u otras comorbilidades con un mayor riesgo de depresión.

Piel y tejido subcutáneo: reacciones en el sitio de inyección incluidas endurecimiento y absceso, rubor, hiperhidrosis.

Sistema reproductivo: sangrado vaginal, senos agrandados.

Vasculares: Hipertensión, Hipotensión.

Respiratorios: Disnea.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se llevaron a cabo estudios de interacción farmacocinética entre fármacos con ELIGARD® (acetato de leuprolida).

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Categoría de embarazo X.

Resumen de riesgo

ELIGARD® (acetato de leuprolida) está contraindicado en el embarazo [ver *Contraindicaciones*].

Basado en los hallazgos en estudios animales y en el mecanismo de acción de ELIGARD® (acetato de leuprolida) puede producirse daño fetal cuando se administra a una embarazada [ver *Acción Farmacológica*].

Los datos disponibles de los estudios clínicos publicados y los informes de casos y de la base de datos de farmacovigilancia sobre la exposición al acetato de leuprolida durante el embarazo son insuficientes para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Según los estudios de reproducción en animales, el acetato de leuprolida puede estar asociado con un mayor riesgo de complicaciones del embarazo, incluida la pérdida temprana del embarazo y el daño fetal. En estudios de reproducción en animales, la administración subcutánea de acetato de leuprolida a conejos durante el período de organogénesis causó toxicidad embriofetal, disminución del peso fetal y un aumento dependiente de la dosis en las anomalías fetales mayores en animales a dosis inferiores a la dosis humana recomendada en función del área de superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada. Un estudio similar en ratas también mostró un aumento de la mortalidad fetal y una disminución del peso fetal, pero no hubo anomalías fetales importantes a dosis inferiores a la dosis humana recomendada en función del área de superficie corporal utilizando una dosis diaria estimada.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

Datos en animales

En estudios reproductivos y de desarrollo en animales se observaron anomalías mayores fetales, luego de la administración de acetato de leuprolida a lo largo del embarazo. Hubo aumento de la mortalidad fetal y descenso del peso fetal en ratas y conejos. La mortalidad fetal es una consecuencia esperada de las alteraciones hormonales debido a esta droga.

Cuando se administró el día 6 de embarazo a dosis de prueba de 0.00024 mg/kg, 0.0024 mg/kg y 0.024 mg/kg (1/3255 a 1/33 de la dosis humana) a conejos, el acetato de leuprolida produjo un aumento relacionado con la dosis en anomalías fetales mayores. Estudios similares en ratas no pudieron demostrar un aumento en las malformaciones fetales. Hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución del peso fetal con las dos dosis más altas de acetato de leuprolida en conejos y con la dosis más alta (0.024 mg/kg) en ratas.

Lactancia

Resumen de riesgos

La seguridad y eficacia de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) no se ha establecido en mujeres. No hay información con respecto a la presencia de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) en leche humana o animal, su efecto en el lactante o en la producción de leche. Se deben evaluar los beneficios para el desarrollo y la salud del lactante junto con la necesidad clínica de la madre, así como cualquier posible efecto adverso con ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) en el lactante o de la afeción materna subyacente.

Mujeres y varones con potencial reproductivo

Prueba de embarazo

Se debe excluir el embarazo en mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) si está clínicamente indicado.

Anticoncepción

Mujeres

ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) no es un anticonceptivo. Si se indica la anticoncepción, aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con ELIGARD[®] (acetato de leuprolida).

Infertilidad

En base a sus efectos farmacodinámicos de la disminución de la secreción de esteroides gonadales, se espera que la fertilidad disminuya durante el tratamiento con ELIGARD[®]. Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos (> 18 años) con acetato de leuprolida y análogos similares han demostrado la reversibilidad de la supresión de la fertilidad cuando se suspende el medicamento después de la administración continua durante períodos de hasta 24 semanas.

No hay evidencia de que las tasas de embarazo se vean afectadas después de la interrupción de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida).

Los estudios en animales (ratas y monos prepúberes y adultos) con acetato de leuprolida y otros análogos de GnRH han demostrado una recuperación funcional de la supresión de la fertilidad.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de ELIGARD[®] 45 mg (acetato de leuprolida) para Pubertad Precoz Central fueron establecidas para pacientes pediátricos con edad igual o mayor a 2 años. Esto se estableció en base a un estudio de brazo único, controlado, en 64 pacientes pediátricos con pubertad precoz central en una franja etaria de 4 a 9 años. No se establecieron la seguridad y la eficacia de ELIGARD[®] (acetato de leuprolida) en pacientes pediátricos menores a 2 años.

Uso geriátrico

La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70 %) estudiados en los ensayos clínicos tenían 70 años o más.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Se han realizado estudios de carcinogénesis de dos años con acetato de leuprolida 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 dosis diarias altas (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 en machos (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias o tumores

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/CPP_DIC2020.03

inducidos por acetato de leuprolida con una dosis que llegó a 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuprolida por hasta tres años con dosis que llegaron a 10 mg/día y por dos años con dosis que llegaron a 20 mg/día sin anomalías hipofisarias demostrables. No se efectuaron estudios de carcinogénesis con ELIGARD® (acetato de leuprolida).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de ELIGARD® (acetato de leuprolida) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a cansancio, mareos y trastornos de la visión, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En ensayos clínicos usando acetato de leuprolida en pacientes adultos, la administración de dosis tan altas como 20 mg/día por más de dos años no mostraron efectos adversos diferentes de los presentados con la dosis de 1 mg/día.

No se conocen antídotos específicos para ELIGARD® (acetato de leuprolida).

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

CONSERVACION:

Conservar entre 2 y 8° C; en el envase original para protegerlo de la humedad.

Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30°C por hasta ocho semanas antes de reconstituirlo y administrarlo.

Incompatibilidades

El acetato de leuprolida presente en la jeringa B sólo debe mezclarse con el disolvente en la jeringa A y no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fecha de última revisión: Diciembre_2020

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 AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 50.679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

ELI_LEU_45MG_PI_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO EN:

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



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-85684341- MONTE VERDE - Prospectos 45 MG - Certificado N50.679

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.24 11:14:53 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.24 11:14:54 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ELIGARD® ACETATO DE LEUPROLIDA

Inyectable liofilizado
7,5 mg- 22,5 mg

Industria Estadounidense.

Venta bajo receta archivada

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

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

IMPORTANTE: LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

En este prospecto

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

1. QUÉ ES ELIGARD Y PARA QUÉ SE USA

ELIGARD(acetato de leuprolida) es una formulación polimérica estéril de acetato de leuprolida, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estos medicamentos se utilizan para reducir la producción de ciertas hormonas sexuales.

ELIGARD(acetato de leuprolida) está indicado para el tratamiento paliativo de **cáncer de próstata avanzado** en adultos.

2. ANTES DE USAR ELIGARD

No use ELIGARD(acetato de leuprolida)

- Si tiene hipersensibilidad a la GnRH, análogos agonistas de la GnRH o cualquier componente de ELIGARD(acetato de leuprolida).

Busque ayuda médica inmediatamente si se presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica grave: erupciones cutáneas, enrojecimiento o hinchazón; picazón severa; urticaria; dificultad para respirar o tragar; latidos cardíacos rápidos; sudoración; opresión en la garganta, ronquera; hinchazón de la cara, boca y lengua; mareos o desmayos.

- En mujeres que están o que puedan quedar embarazadas

ELI_LEU_7.5/22.5_PIL_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020. 03

Tenga especial cuidado con ELIGARD^(acetato de leuprolida)

-Los medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato deberían ser preparados y administrados sólo por profesionales de la salud que se encuentren familiarizados con el procedimiento. Los pacientes no deberían inyectárselos a sí mismos.

-Estas recomendaciones derivan de una revisión de reportes de errores en la manipulación de medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato, lo que resultó en una subdosificación y en una falta de eficacia.

-Los errores en la manipulación se relacionan con la complejidad del proceso de reconstitución, que involucra múltiples pasos para algunas de las formulaciones de liberación prolongada con Leuprolida acetato. Los errores reportados incluyen el uso incorrecto de la jeringa o aguja (ocasionando el goteo del preparado desde la jeringa), reconstitución inadecuada e inyección incorrecta del depósito de Leuprolida acetato.

-En caso que se sospeche o se tome conocimiento de un error en la manipulación, los pacientes deberán ser monitoreados adecuadamente

- Si se desarrolla presión en la médula espinal o tiene dificultades al orinar. En relación con otros medicamentos que poseen un mecanismo de acción similar al de ELIGARD^(acetato de leuprolida), se han reportado casos de estrechamiento de los conductos que se encuentran entre los riñones y la vejiga urinaria y/o compresión sobre la médula espinal, que pueden contribuir a síntomas como la parálisis. Si surgen estas complicaciones, debería iniciarse la terapia estándar.
- Si tiene lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario el médico lo controlará de cerca durante las primeras semanas de terapia.
- Si padece diabetes mellitus (niveles elevados de azúcar en sangre), debería hacerse controlar regularmente durante el tratamiento.
- Si está recibiendo ELIGARD^(acetato de leuprolida) y desarrolla signos o síntomas cardiovasculares, informe a su médico.
- Si padece síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes, y toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT informe a su médico.
- Si tiene antecedentes de convulsiones, epilepsia, tumores cerebrales, problemas de los vasos cerebrales (cerebrovasculares) o está tomando un medicamento que se ha asociado con convulsiones como el bupropión o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Si experimenta dolor de cabeza repentino, vómitos, perturbación del estado mental o colapso cardíaco dentro de las dos semanas de tratamiento con ELIGARD^(acetato de leuprolida), entonces avise al médico. Estos son casos raros denominados apoplejía hipofisaria, que se reportó CON OTROS MEDICAMENTOS que poseen un mecanismo similar al de ELIGARD^(acetato de leuprolida).
- El tratamiento con ELIGARD^(acetato de leuprolida) puede incrementar el riesgo de fracturas por osteoporosis (reducción de la densidad ósea).
- Han habido informes de depresión en pacientes a quienes se administró ELIGARD^(acetato de leuprolida). Si está recibiendo ELIGARD^(acetato de leuprolida) y se siente deprimido, informe a su médico.

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

Si ELIGARD^(acetato de leuprolida) no ayuda

Un porcentaje de los pacientes tratados para el cáncer de próstata avanzado presentará tumores, que no son sensibles a la disminución de los niveles de testosterona sérica. Hable con su médico si tiene la impresión de que el efecto de ELIGARD^(acetato de leuprolida) es demasiado débil.

Uso de otros medicamentos

Informe al médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales.

Embarazo y lactancia

ELIGARD (acetato de leuprolida) está contraindicado en el embarazo, no se debe usar en mujeres que están o que puedan quedar embarazadas.

ELIGARD (acetato de leuprolida) puede causar defectos de nacimiento o pérdida del bebé.

No se sabe si ELIGARD (acetato de leuprolida) pasa a la leche materna.

Capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos de ELIGARD (acetato de leuprolida) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a cansancio, mareos y trastornos de la visión, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente. Si sufre de estos efectos adversos, tenga cuidado al conducir o utilizar maquinaria.

3. CÓMO USAR ELIGARD

LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

ELIGARD (acetato de leuprolida) debe usarse siempre según las instrucciones del médico.

Dosis

ELIGARD (acetato de leuprolida) se administra de manera subcutánea (debajo de la piel) y proporciona una liberación continua de acetato de leuprolida durante un período de tratamiento de uno o tres meses. La inyección entrega la dosis de acetato de leuprolida incorporada en una formulación polimérica.

Dosis	7.5 mg	22.5 mg
Dosis recomendada	1 inyección por mes	1 inyección cada 3 meses

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

Normalmente, ELIGARD (acetato de leuprolida) debe ser administrado por **su médico o una enfermera**, quienes deben ocuparse también de la preparación de la suspensión lista para usar (de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la sección 6 "Información adicional", que se encuentra al final de este prospecto).

Al igual que con otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el sitio de inyección debe variar periódicamente. El lugar específico elegido para aplicar la inyección debe ser un área con suficiente tejido subcutáneo blando o flojo. Se puede administrar la inyección en la parte superior o media del abdomen. Evitar áreas con tejido subcutáneo fibroso o grueso o lugares que podrían restregarse o comprimirse (por ejemplo, con un cinturón o ropa ajustada en la cintura).

Pruebas adicionales

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

Si recibe más ELIGARD (acetato de leuprolida) de lo que debería

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

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

Si se olvida de administrar ELIGARD (acetato de leuprolida)

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

ELI_LEU_7.5/22.5_PIL_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020_03

Efectos producidos cuando se detiene el tratamiento con ELIGARD (acetato de leuprolida)

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

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

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

Si tiene cualquier otra pregunta acerca del uso de este producto, consulte al médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, ELIGARD (acetato de leuprolida) puede provocar efectos adversos, si bien no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos observados durante el tratamiento con ELIGARD (acetato de leuprolida) se atribuyen, principalmente, al efecto específico de la sustancia activa acetato de leuprolida, esto es, el incremento y la disminución de ciertas hormonas.

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

Efectos adversos al inicio del tratamiento

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

Efectos adversos locales

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

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

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

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

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

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

- Tiempo de sangrado prolongado, cambios en los valores sanguíneos.

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

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

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

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

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

- Necrosis en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos

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

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

5. CÓMO ALMACENAR ELIGARD

Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.

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

Instrucciones de almacenamiento

Conserve en refrigerador (entre 2 y 8 °C).

Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C por hasta ocho semanas antes de mezclarlo y administrarlo.

Instrucciones sobre el desecho de envases de ELIGARD (acetato de leuprolida) vencidos o sin usar

ELI_LEU_7.5/22.5_PIL_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020. 03

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene ELIGARD (acetato de leuprolida)

ELIGARD 7.5 mg (acetato de leuprolida)

La sustancia activa es acetato de leuprolida.

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

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

ELIGARD 22.5 mg (acetato de leuprolida)

La sustancia activa es acetato de leuprolida.

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

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

Aspecto de ELIGARD (acetato de leuprolida) y contenido del envase

ELIGARD (acetato de leuprolida) es una suspensión inyectable de acetato de leuprolida que está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja de seguridad estéril, un desecante con gel de sílice para controlar la absorción de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos de reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. La jeringa A contiene el sistema de liberación ATRIGEL® y la Jeringa B contiene el polvo de acetato de leuprolida. Una vez reconstituido, ELIGARD (acetato de leuprolida) se administra como una dosis única.

Bandeja Jeringa A	Bandeja Jeringa B
Jeringa A prellenada con Sistema de Liberación ATRIGEL®	Jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuprolida
Un vástago del émbolo blanco largo	Aguja de seguridad
Paquetes de desecantes	Paquetes de desecantes

MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Instrucciones de reconstitución

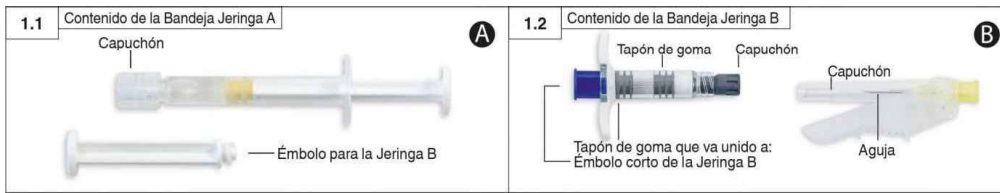
LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

Use técnica aséptica incluyendo el uso de guantes durante la reconstitución (mezclado) y la administración. Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de la reconstitución de manera de facilitar la administración. Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30°C por hasta ocho semanas antes de reconstituirlo y administrarlo. Una vez reconstituido, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos o debe ser descartado.

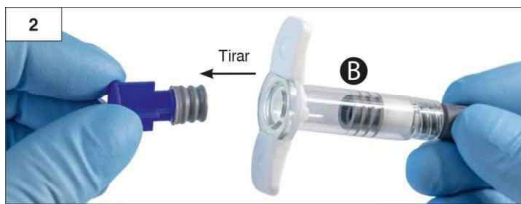
Siga estrictamente las instrucciones detalladas a continuación para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD (acetato de leuprolida) antes de la administración:

ELI_LEU_7.5/22.5_PIL_ARG_ID4420843/PPP_DIC2020.03

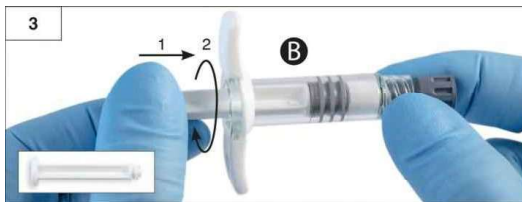
Paso 1: En un lugar limpio, abra ambas bandejas y extraiga el contenido. Elimine los paquetes de desecantes. Abra el empaque de la aguja de seguridad retirando la lengüeta de papel.



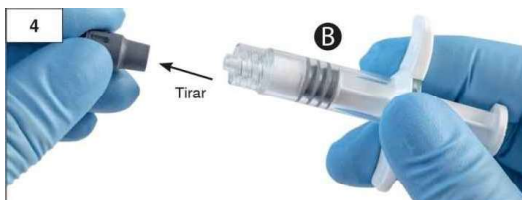
Paso 2: Tire (no desenrosque) del vástago émbolo corto de color azul de la jeringa B junto con el tapón gris al que va unido y descártelos. **No intente mezclar el producto si quedan dos tapones en la jeringa.**



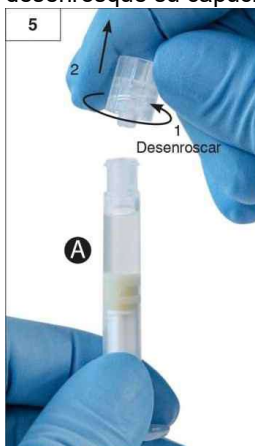
Paso 3: Enrosque suavemente el vástago del émbolo blanco en el tapón primario gris que queda en la jeringa B.



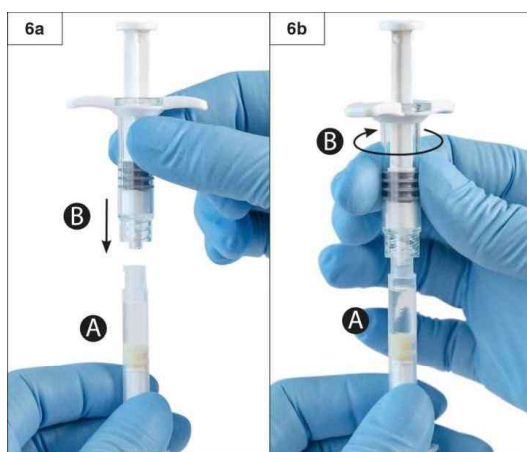
Paso 4: Retire y descarte el tapón de goma gris de la jeringa B.



Paso 5: Sujete la Jeringa A en posición vertical para asegurarse que no se derrama líquido y desenrosque su capuchón transparente.



Paso 6: Acople ambas jeringas presionando y enroscando suavemente hasta que estén bien sujetas. **No apriete en exceso.**



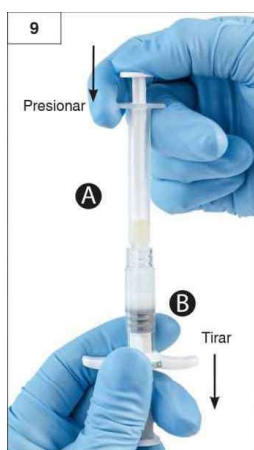
Paso 7: Inyecte el contenido del líquido de la Jeringa A en el polvo de Acetato de Leuprolida contenido en la Jeringa B.



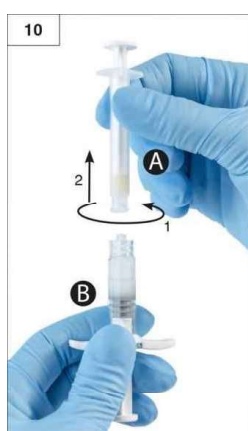
Paso 8: Mezcle bien el producto durante aproximadamente 45 segundos empujando el contenido de ambas jeringas hacia atrás y adelante entre ambas jeringas para obtener una suspensión uniforme. Una vez que se mezcla por completo, la suspensión tendrá un aspecto marrón claro a marrón [ELIGARD 7.5 mg (acetato de leuprolida)] o incoloro a amarillo claro [ELIGARD 22.5 mg (acetato de leuprolida)]. **NOTA:** el producto debe mezclarse tal como se describe. No lo agite ya que no se mezclará adecuadamente.



Paso 9: Después de mezclar, mantenga las jeringas en forma vertical con la Jeringa B en la parte inferior. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la Jeringa B oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retrayendo ligeramente el émbolo de la Jeringa B.



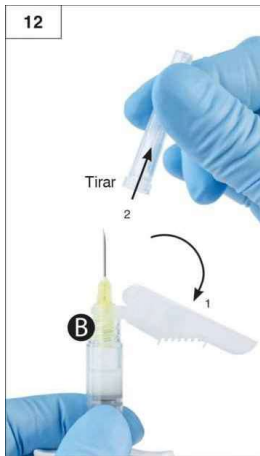
Paso 10: Desenrosque la Jeringa A para desacoplar las jeringas mientras continúa retrayendo el émbolo de la Jeringa B. **Nota: en la formulación quedarán pequeñas burbujas de aire. Esto es aceptable.**



Paso 11: Continúe sosteniendo la Jeringa B vertical con el extremo abierto hacia arriba. Mantenga el émbolo blanco de la jeringa B hacia atrás para prevenir pérdida de producto y coloque el cartucho de la aguja de seguridad. Gire suavemente en sentido horario dando aproximadamente $\frac{3}{4}$ de vuelta hasta que la aguja quede segura. No apriete demasiado porque puede dañarse el casquillo de la jeringa resultando en una pérdida de producto durante la inyección. La cubierta de seguridad también puede dañarse si la aguja se gira con demasiada fuerza.




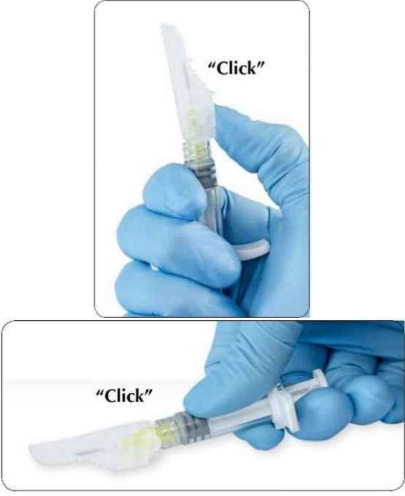
Paso 12: (1) Mueva la cubierta de seguridad fuera de la aguja y hacia la jeringa y (2) quitar el cartucho protector transparente de la aguja inmediatamente antes de la administración.



Nota: Si el casquillo de la aguja de seguridad parece dañado o tiene pérdidas, el producto no debe ser usado. La aguja dañada NO debe ser reemplazada y el producto NO debe ser inyectado. En el caso de que el casquillo de la aguja esté dañado o se observen pérdidas, debe usarse una nueva unidad de ELIGARD (acetato de leuprolida).
Ante cualquier consulta respecto de cómo proceder comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127"

Procedimiento de administración

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elija un lugar para la inyección subcutánea en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar con suficiente tejido subcutáneo que no posea exceso de pigmentación, nódulos, lesiones o vello y que no haya sido usada recientemente 2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol 3. Utilizando el pulgar y el dedo índice, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección
	<ol style="list-style-type: none"> 4. Utilizando su mano dominante, coloque la aguja rápidamente a un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel. La profundidad de penetración dependerá de la cantidad y del volumen del tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Una vez insertada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante 5. Inyecte el fármaco empujando lenta y sostenidamente. Presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía 6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción

	<p>7. Inmediatamente después de retirar la aguja, active la cubierta de seguridad usando un dedo/pulgar o una superficie plana y empuje hasta que está completamente cubierto el extremo de la aguja y trábelo en su lugar.</p>
	<p>8. Un "click" audible y táctil verifica la posición trabada. 9. Chequee que el cartucho de seguridad está completamente cerrado. Descarte en forma segura todos los componentes en un contenedor de materiales biológicos apropiado.</p>

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

ELI_LEU_7.5/22.5_PIL_ARG_ID4420843/_CPP_DIC2020.03

CERTIFICADO N° 50.679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO EN:

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

Fecha de última revisión: Diciembre 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-85684341- MONTE VERDE - inf. pacientes - Certificado N50.679

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.24 11:15:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.24 11:15:23 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ELIGARD® 45 mg ACETATO DE LEUPROLIDA

Inyectable liofilizado

Industria Estadounidense.

Venta bajo receta archivada

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

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

IMPORTANTE: LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

En este prospecto

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

1. QUÉ ES ELIGARD Y PARA QUÉ SE USA

ELIGARD(acetato de leuprolida) es una formulación polimérica estéril de acetato de leuprolida, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Estos medicamentos se utilizan para reducir la producción de ciertas hormonas sexuales.

ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida) está indicado para el tratamiento paliativo de **cáncer de próstata avanzado** en adultos.

ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida) también está indicado para el tratamiento de **pubertad precoz central** (CPP) en niños de 2 años en adelante.

2. ANTES DE USAR ELIGARD

No use ELIGARD(acetato de leuprolida)

- Si tiene hipersensibilidad a la GnRH, análogos agonistas de la GnRH o cualquier componente de ELIGARD(acetato de leuprolida).

Busque ayuda médica inmediatamente si se presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica grave: erupciones cutáneas, enrojecimiento o hinchazón; picazón severa; urticaria; dificultad para respirar o tragar; latidos cardíacos rápidos; sudoración; opresión en la garganta, ronquera; hinchazón de la cara, boca y lengua; mareos o desmayos.

- En mujeres que están o que puedan quedar embarazadas

Tenga especial cuidado con ELIGARD(acetato de leuprolida)

-Los medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato deberían ser preparados y administrados sólo por profesionales de la salud que se encuentren familiarizados con el procedimiento. Los pacientes no deberían inyectárselos a sí mismos.

-Estas recomendaciones derivan de una revisión de reportes de errores en la manipulación de medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato, lo que resultó en una subdosificación y en una falta de eficacia.

-Los errores en la manipulación se relacionan con la complejidad del proceso de reconstitución, que involucra múltiples pasos para algunas de las formulaciones de liberación prolongada con Leuprolida acetato. Los errores reportados incluyen el uso incorrecto de la jeringa o aguja (ocasionando el goteo del preparado desde la jeringa), reconstitución inadecuada e inyección incorrecta del depósito de Leuprolida acetato.

-En caso que se sospeche o se tome conocimiento de un error en la manipulación, los pacientes deberán ser monitoreados adecuadamente

Tratamiento de cáncer de próstata avanzado

- Si se desarrolla presión en la médula espinal o tiene dificultades al orinar. En relación con otros medicamentos que poseen un mecanismo de acción similar al de ELIGARD (acetato de leuprolida), se han reportado casos de estrechamiento de los conductos que se encuentran entre los riñones y la vejiga urinaria y/o compresión sobre la médula espinal, que pueden contribuir a síntomas como la parálisis. Si surgen estas complicaciones, debería iniciarse la terapia estándar.
- Si tiene lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario el médico lo controlará de cerca durante las primeras semanas de terapia.
- Si padece diabetes mellitus (niveles elevados de azúcar en sangre), debería hacerse controlar regularmente durante el tratamiento.
- Si está recibiendo ELIGARD (acetato de leuprolida) y desarrolla signos o síntomas cardiovasculares, informe a su médico.
- Si padece síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes, y toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT informe a su médico.
- Si tiene antecedentes de convulsiones, epilepsia, tumores cerebrales, problemas de los vasos cerebrales (cerebrovasculares) o está tomando un medicamento que se ha asociado con convulsiones como el bupropión o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Si experimenta dolor de cabeza repentino, vómitos, perturbación del estado mental o colapso cardíaco dentro de las dos semanas de tratamiento con ELIGARD (acetato de leuprolida), entonces avise al médico. Estos son casos raros denominados apoplejía hipofisaria, que se reportó CON OTROS MEDICAMENTOS que poseen un mecanismo similar al de ELIGARD (acetato de leuprolida).
- El tratamiento con ELIGARD (acetato de leuprolida) puede incrementar el riesgo de fracturas por osteoporosis (reducción de la densidad ósea).
- Han habido informes de depresión en pacientes a quienes se administró ELIGARD (acetato de leuprolida). Si está recibiendo ELIGARD (acetato de leuprolida) y se siente deprimido, informe a su médico.

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

Pubertad Precoz Central

Algunos pacientes que reciben agonistas de GnRH como ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida) han tenido convulsiones. El riesgo de convulsiones puede ser mayor en pacientes que tienen antecedentes de convulsiones, epilepsia, tumores cerebrales, problemas de los vasos cerebrales (cerebrovasculares) o están tomando un medicamento que se ha asociado con convulsiones como el bupropión o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se han producido convulsiones en pacientes que no han tenido ninguno de

estos problemas. Llame al médico de su hijo inmediatamente si tiene una convulsión con el uso de ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida).

Antes de que su hijo reciba ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida): informe al médico de su hijo acerca de todas las afecciones médicas de su hijo, incluso si tiene antecedentes de problemas mentales (psiquiátricos), convulsiones, epilepsia, problemas de los vasos cerebrales (cerebrovasculares), antecedentes de problemas o tumores en el cerebro o la médula espinal (sistema nervioso central), está amamantando o planea amamantar. No se sabe si ELIGARD (acetato de leuprolida) pasa a la leche materna.

En las primeras semanas después de que su hijo recibe su primera inyección de ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida), el mismo puede causar un aumento en algunas hormonas. Durante este tiempo, puede notar más signos de pubertad en su hijo, incluido sangrado vaginal. Avise al médico de su hijo si los signos de pubertad continúan después de 2 meses de recibir ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida).

Si ELIGARD (acetato de leuprolida) no ayuda

Un porcentaje de los pacientes tratados para el cáncer de próstata avanzado presentará tumores, que no son sensibles a la disminución de los niveles de testosterona sérica. Hable con su médico si tiene la impresión de que el efecto de ELIGARD (acetato de leuprolida) es demasiado débil.

Uso de otros medicamentos

Informe al médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbales.

Embarazo y lactancia

ELIGARD (acetato de leuprolida) está contraindicado en el embarazo, no se debe usar en mujeres que están o que puedan quedar embarazadas.

ELIGARD (acetato de leuprolida) puede causar defectos de nacimiento o pérdida del bebé. Si su hija queda embarazada, llame al médico.

No se sabe si ELIGARD (acetato de leuprolida) pasa a la leche materna.

Capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos de ELIGARD (acetato de leuprolida) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a cansancio, mareos y trastornos de la visión, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente. Si sufre de estos efectos adversos, tenga cuidado al conducir o utilizar maquinaria.

3. CÓMO USAR ELIGARD

LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

ELIGARD (acetato de leuprolida) debe usarse siempre según las instrucciones del médico.

Dosis

ELIGARD (acetato de leuprolida) se administra de manera subcutánea (debajo de la piel) y proporciona una liberación continua de acetato de leuprolida durante un período de tratamiento de uno, tres o seis meses. La inyección entrega la dosis de acetato de leuprolida incorporada en una formulación polimérica.

Dosis	45 mg
Dosis recomendada	1 inyección cada 6 meses

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

Normalmente, ELIGARD (acetato de leuprolida) debe ser administrado por **su médico o una enfermera**, quienes deben ocuparse también de la preparación de la suspensión lista para usar (de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la sección 6 "Información adicional", que se encuentra al final de este prospecto).

Al igual que con otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el sitio de inyección debe variar periódicamente. El lugar específico elegido para aplicar la inyección debe ser un área con suficiente tejido subcutáneo blando o flojo. Se puede administrar la inyección en la parte superior o media del abdomen. Evitar áreas con tejido subcutáneo fibroso o grueso o lugares que podrían restregarse o comprimirse (por ejemplo, con un cinturón o ropa ajustada en la cintura).

Pruebas adicionales

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

Monitoreo en Pubertad Precoz: El médico realizará exámenes y análisis de sangre periódicos para verificar si hay signos de pubertad. Mantenga todas las visitas programadas al médico. Si omite una dosis programada, su hijo puede comenzar a tener signos de pubertad nuevamente.

Si recibe más ELIGARD (acetato de leuprolida) de lo que debería

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

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

Si se olvida de administrar ELIGARD (acetato de leuprolida)

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

Efectos producidos cuando se detiene el tratamiento con ELIGARD (acetato de leuprolida)

Cáncer de próstata:

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

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

Pubertad precoz:

Si omite una dosis programada o se suspende el tratamiento sin control médico, su hijo puede comenzar a tener signos de pubertad nuevamente.

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

Si tiene cualquier otra pregunta acerca del uso de este producto, consulte al médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, ELIGARD (acetato de leuprolida) puede provocar efectos adversos, si bien no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos observados durante el tratamiento con ELIGARD (acetato de leuprolida) se atribuyen, principalmente, al efecto específico de la sustancia activa acetato de leuprolida, esto es, el incremento y la disminución de ciertas hormonas.

Cáncer de próstata

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

Efectos adversos al inicio del tratamiento

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

ELI_LEU_45MG_PIL_ARG_ID4420843/CPP_DIC2020. 03

Efectos adversos locales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Necrosis en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos

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

Pubertad Precoz

En las primeras semanas después de que su hijo recibe su primera inyección de ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida), el mismo puede causar un aumento en algunas hormonas. Durante este tiempo, puede notar más signos de pubertad en su hijo, incluido sangrado vaginal. Algunas personas que son tratadas con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como ELIGARD (acetato de leuprolida) han tenido problemas mentales (psiquiátricos) nuevos o peores. Los problemas mentales (psiquiátricos) pueden incluir síntomas de fragilidad emocional, tales como, llanto, irritabilidad, inquietud (impaciencia), enfado y agresividad. Informe al médico de su hijo de inmediato si tiene síntomas emocionales nuevos o que empeoran mientras está en tratamiento con ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida).

Los efectos secundarios más comunes de ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida) para el tratamiento de la pubertad precoz incluyen: dolor en el lugar de la inyección; congestión nasal, dolor de garganta y secreción nasal (nasofaringitis); fiebre (pirexia); dolor de cabeza; tos; dolor abdominal; náuseas; constipación; vómitos; infección de las vías respiratorias superiores; dificultad para respirar repentina o sibilancias (broncoespasmo; tos productiva; fuertes y repentinos sentimientos de calor y sudoración (sofocos).

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

5. CÓMO ALMACENAR ELIGARD

Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.

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

Instrucciones de almacenamiento

Conserve en refrigerador (entre 2 y 8 °C).

Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C por hasta ocho semanas antes de mezclarlo y administrarlo.

Instrucciones sobre el desecho de envases de ELIGARD (acetato de leuprolida) vencidos o sin usar

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

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene ELIGARD (acetato de leuprolida)

ELIGARD 45 mg (acetato de leuprolida)

La sustancia activa es acetato de leuprolida.

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

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

Aspecto de ELIGARD (acetato de leuprolida) y contenido del envase

ELIGARD (acetato de leuprolida) es una suspensión inyectable de acetato de leuprolida que está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja de seguridad estéril, un desecante con gel de sílice para controlar la absorción de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos de reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. La jeringa A contiene el sistema de liberación ATRIGEL® y la Jeringa B contiene el polvo de acetato de leuprolida. Una vez reconstituido, ELIGARD (acetato de leuprolida) se administra como una dosis única.

Bandeja Jeringa A	Bandeja Jeringa B
Jeringa A prellenada con Sistema de Liberación ATRIGEL®	Jeringa B prellenada con polvo de acetato de leuprolida
Un vástago del émbolo blanco largo	Aguja de seguridad
Paquetes de desecantes	Paquetes de desecantes

MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

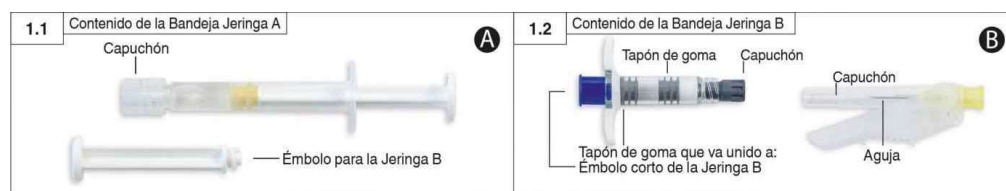
Instrucciones de reconstitución

LA ADMINISTRACIÓN DEBE ESTAR A CARGO DE PERSONAL SANITARIO

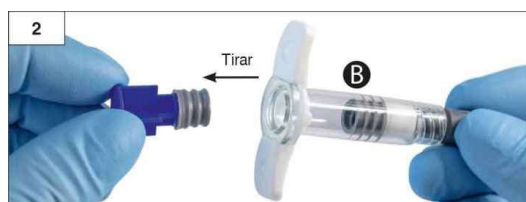
Use técnica aséptica incluyendo el uso de guantes durante la reconstitución (mezclado) y la administración. Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de la reconstitución de manera de facilitar la administración. Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15-30°C por hasta ocho semanas antes de reconstituirlo y administrarlo. Una vez reconstituido, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos o debe ser descartado.

Siga estrictamente las instrucciones detalladas a continuación para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD (acetato de leuprolida) antes de la administración:

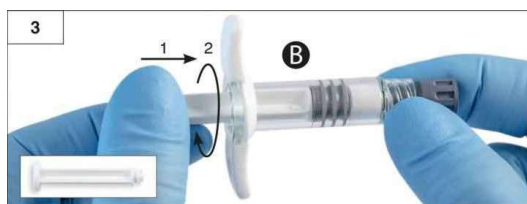
Paso 1: En un lugar limpio, abra ambas bandejas y extraiga el contenido. Elimine los paquetes de desecantes. Abra el empaque de la aguja de seguridad retirando la lengüeta de papel.



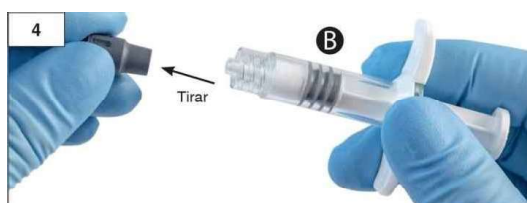
Paso 2: Tire (no desenrosque) del vástago émbolo corto de color azul de la jeringa B junto con el tapón gris al que va unido y descártelos. **No intente mezclar el producto si quedan dos tapones en la jeringa.**



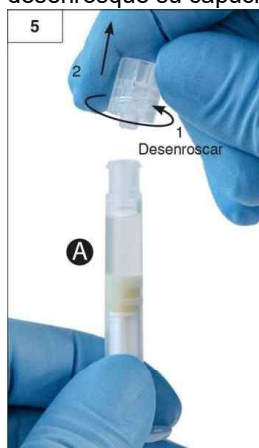
Paso 3: Enrosque suavemente el vástago del émbolo blanco en el tapón primario gris que queda en la jeringa B.



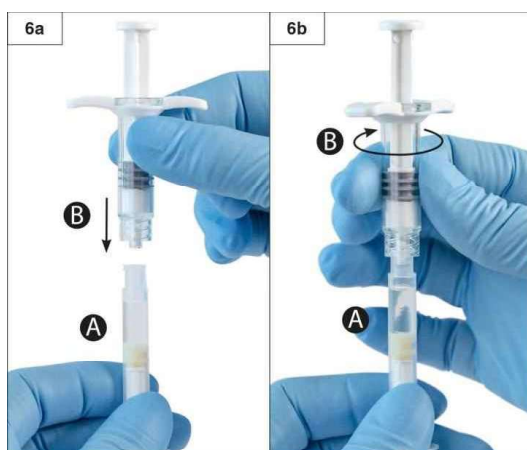
Paso 4: Retire y descarte el tapón de goma gris de la jeringa B.



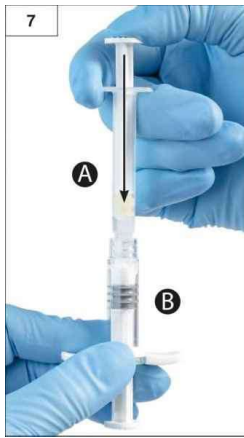
Paso 5: Sujete la Jeringa A en posición vertical para asegurarse que no se derrama líquido y desenrosque su capuchón transparente.



Paso 6: Acople ambas jeringas presionando y enroscando suavemente hasta que estén bien sujetas. **No apriete en exceso.**



Paso 7: Inyecte el contenido del líquido de la Jeringa A en el polvo de Acetato de Leuprolida contenido en la Jeringa B.



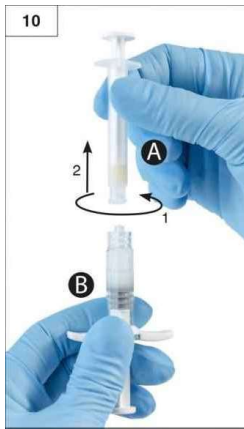
Paso 8: Mezcle bien el producto durante aproximadamente 45 segundos empujando el contenido de ambas jeringas hacia atrás y adelante entre ambas jeringas para obtener una suspensión uniforme. Una vez que se mezcla por completo, la suspensión tendrá un aspecto incoloro a amarillo claro. **NOTA:** el producto debe mezclarse tal como se describe. No lo agite ya que no se mezclará adecuadamente.



Paso 9: Después de mezclar, mantenga las jeringas en forma vertical con la Jeringa B en la parte inferior. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la Jeringa B oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retrayendo ligeramente el émbolo de la Jeringa B.



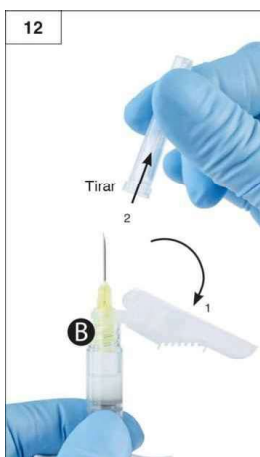
Paso 10: Desenrosque la Jeringa A para desacoplar las jeringas mientras continúa retrayendo el émbolo de la Jeringa B. **Nota:** en la formulación quedarán pequeñas burbujas de aire. Esto es aceptable.



Paso 11: Continúe sosteniendo la Jeringa B vertical con el extremo abierto hacia arriba. Mantenga el émbolo blanco de la jeringa B hacia atrás para prevenir pérdida de producto y coloque el cartucho de la aguja de seguridad. Gire suavemente en sentido horario dando aproximadamente $\frac{3}{4}$ de vuelta hasta que la aguja quede segura. No apriete demasiado porque puede dañarse el casquillo de la jeringa resultando en una pérdida de producto durante la inyección. La cubierta de seguridad también puede dañarse si la aguja se gira con demasiada fuerza.

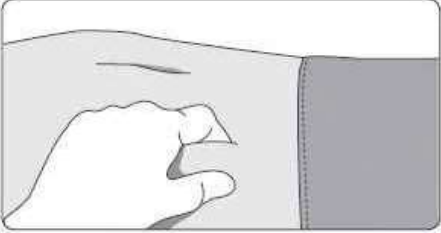
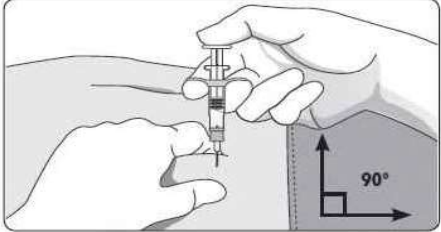

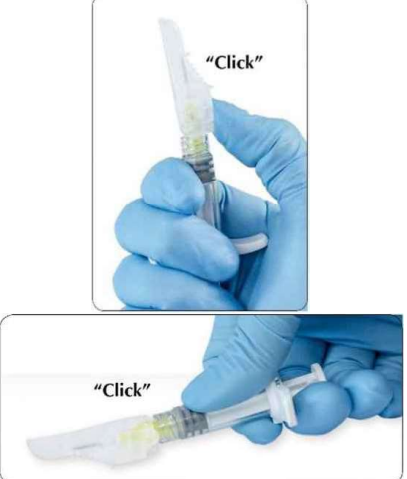


Paso 12: (1) Mueva la cubierta de seguridad fuera de la aguja y hacia la jeringa y (2) quitar el cartucho protector transparente de la aguja inmediatamente antes de la administración.



Nota: Si el casquillo de la aguja de seguridad parece dañado o tiene pérdidas, el producto no debe ser usado. La aguja dañada NO debe ser reemplazada y el producto NO debe ser inyectado. En el caso de que el casquillo de la aguja esté dañado o se observen pérdidas, debe usarse una nueva unidad de ELIGARD (acetato de leuprolida). Ante cualquier consulta respecto de cómo proceder comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127”

Procedimiento de administración

	<ol style="list-style-type: none">1. Elija un lugar para la inyección subcutánea en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar con suficiente tejido subcutáneo que no posea exceso de pigmentación, nódulos, lesiones o vello y que no haya sido usada recientemente2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol3. Utilizando el pulgar y el dedo índice, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección
	<ol style="list-style-type: none">4. Utilizando su mano dominante, coloque la aguja rápidamente a un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel. La profundidad de penetración dependerá de la cantidad y del volumen del tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Una vez insertada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante5. Inyecte el fármaco empujando lenta y sostenidamente. Presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción
	<ol style="list-style-type: none">7. Inmediatamente después de retirar la aguja, active la cubierta de seguridad usando un dedo/pulgar o una superficie plana y empuje hasta que está completamente cubierto el extremo de la aguja y trábelo en su lugar.
	<ol style="list-style-type: none">8. Un "click" audible y táctil verifica la posición trabada.9. Chequee que el cartucho de seguridad está completamente cerrado. Descarte en forma segura todos los componentes en un contenedor de materiales biológicos apropiado.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 50.679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

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

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO EN:

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

Fecha de última revisión: Diciembre 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-85684341- MONTE VERDE - inf. pacientes 45 MG - Certificado N50.679

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.24 11:15:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.24 11:15:12 -03:00