



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

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

DISPENSACIÓN N° 2308

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002915-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica;
y

CONSIDERANDO:

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

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

Que a fojas 177 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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



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

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

DISPOSICIÓN Nº 2308

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 52 a 78, para la Especialidad Medicinal denominada LUPRON / ACETATO DE LEUPROLIDA, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.507, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

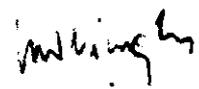
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al Interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-002915-11-9

DISPOSICION Nº

js

2308


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



2308

PROYECTO DE PROSPECTO**LUPRON****LISTA: F047****ACETATO DE LEUPROLIDA**

Inyectable - Frasco ampolla de 2,8 ml - Expendio bajo receta - Industria Francesa

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml contiene: Acetato de Leuprolida, 5 mg; Alcohol bencílico, 9 mg; Cloruro de sodio, 6,3 mg; Hidróxido de sodio, c.s.; ácido acético glacial, c.s.; agua destilada para inyectables c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Potente inhibidor de la producción de gonadotropinas.

INDICACIONES**Hombres** - Cáncer de Próstata: El Acetato de Leuprolida está indicado para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Ofrece un tratamiento alternativo para el cáncer de próstata cuando la orquiectomía o la administración de estrógenos no están indicadas o no son aceptadas por el paciente. En estudios clínicos, la seguridad y eficacia del Acetato de Leuprolida para Suspensión Depot no difiere de la de la dosificación inyectable subcutánea diaria.**Mujeres** - Técnicas de reproducción asistida: El Acetato de Leuprolida está indicado para la hiperestimulación ovárica controlada en la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida.**Niños** - Prueba de estimulación para el diagnóstico de Pubertad Precoz Central: El Acetato de Leuprolida está indicado para la confirmación del diagnóstico de PPC por una respuesta puberal a la prueba de estimulación con GnRH.**FARMACOLOGIA CLINICA****Farmacodinamia:** El Acetato de Leuprolida, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, es un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas cuando se lo administra en forma continua y a dosis terapéuticas. Estudios en animales y en seres humanos indican que después de una estimulación inicial, la administración crónica de Acetato de Leuprolida produce la supresión de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible una vez interrumpido el tratamiento. En los seres humanos, la administración de Acetato de Leuprolida produce una elevación inicial de los niveles circulantes de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo-estimulante (FSH), lo que lleva a un aumento transitorio de los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en hombres, y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). Sin embargo, la administración continua de Acetato de Leuprolida reduce los niveles de LH, FSH y esteroides sexuales. En los hombres, la testosterona se reduce a niveles de castración prepuberales. En las mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen a niveles posmenopáusicos. Estos cambios hormonales se producen dentro del mes de iniciado el tratamiento con el medicamento en las dosis recomendadas.**Reproducción asistida:** Al igual que con otros análogos de GnRH, se han informado casos aislados de hiperestimulación ovárica asociados con el uso de leuprolida con gonadotropinas. La posibilidad de hiperestimulación y la respuesta del ovario a la hiperovulación están muy relacionadas con la actividad de las gonadotropinas endógenas. La administración de leuprolida produce supresión de la hipófisis que permite un mejor control de los valores de LH y, por tanto, aumenta la posibilidad de obtener la estimulación de gonadotropinas endógenas.**Farmacocinética:****Absorción:** El Acetato de Leuprolida no es activo cuando se lo administra por vía oral. La biodisponibilidad de este agente después de la administración subcutánea es comparable con la de la administración IV. El Acetato de Leuprolida tiene una vida media plasmática de aproximadamente 3 horas.**Distribución:** El volumen medio de distribución de la Leuprolida en estado estable luego de la administración IV en bolo a voluntarios masculinos sanos fue de 27 litros. La unión in vitro a las proteínas plasmáticas humanas osciló entre 43 y 49%.**Metabolismo:** En voluntarios masculinos sanos, un bolo de 1 mg de Leuprolida administrado IV reveló que el clearance


Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366





2308



sistémico medio fue de 7.6 litros/h con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas basado en un modelo de dos compartimentos. Las concentraciones plasmáticas del metabolito principal (M-I) medidas en 5 pacientes con cáncer prostático, a los que se les administró Lupron DEPOT alcanzaron una concentración máxima 2 a 6 horas después de la dosificación y fue aproximadamente el 6% de la concentración máxima de la droga madre. Una semana después de la dosificación, las concentraciones plasmáticas medias de M-I fueron aproximadamente el 20% de las concentraciones medias de Leuprolida.

Excreción: Luego de la administración de Leuprolida en suspensión Depot 3.75 mg a 3 pacientes, menos del 5% de la dosis fue recuperada como droga madre y metabolito M-I en la orina durante 27 días.

Poblaciones Especiales: No se ha determinado la farmacocinética del acetato de Leuprolida en pacientes con disfunción renal o hepática.

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

General: El Acetato de Leuprolida debe ser administrado bajo supervisión médica.

Cáncer de Próstata: La dosis recomendada es de 1 mg (0,2 ml) administrado en una dosis única subcutánea diaria.

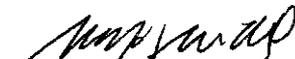
Reproducción Asistida: Protocolo largo: La dosis máxima diaria recomendada de Acetato de Leuprolida es de 1 mg (0,2 mL) administrada por inyección subcutánea. El tratamiento debe iniciarse en la fase luteínica (aproximadamente el día 20 del ciclo anterior para el que se desea la inducción de la ovulación) y debe continuarse hasta el comienzo de la estimulación con la hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG). La duración del tratamiento es entre 24 y 28 días, según la respuesta ovárica al estímulo de gonadotrofinas exógenas.

Protocolo corto: la dosis diaria recomendada de Acetato de Leuprolida es de 1 mg (0,2 mL) administrada por inyección subcutánea. El tratamiento debe iniciarse al comienzo de la fase folicular (aproximadamente el día 1 del ciclo) y debe continuar hasta la administración de la hormona hCG. La duración del tratamiento es entre 12 y 14 días, según la respuesta ovárica al estímulo de gonadotrofinas exógenas. En ambos protocolos, la dosis de Acetato de Leuprolida puede reducirse a una dosis diaria de 0,5 mg (0,1 mL) administrada por inyección subcutánea cuando comienza la estimulación con gonadotrofinas exógenas. La hora del día para la aplicación de la inyección debe ser constante durante todo el tratamiento.

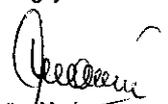
Al igual que con todos los productos administrados por vía subcutánea, el sitio de la inyección debe cambiarse periódicamente.

Instrucciones para el empleo de Lupron:

1. Lavarse cuidadosamente las manos con agua y jabón.
2. Si se utiliza un frasco nuevo por primera vez, retirar la cubierta plástica para exponer el tapón de goma gris. Limpiar bien el anillo metálico y el tapón de goma con un algodón con alcohol cada vez que se use. Controlar el líquido del envase. Si no estuviera claro o se observaran partículas, NO USAR. Canjear por uno nuevo en la farmacia.
3. Desenvolver una de las jeringas. Tirar del émbolo hacia atrás hasta ubicar la punta del mismo en la marca de 0.2 ml ó 20 unidades.
4. Retirar el capuchón de la aguja e introducirlo en el orificio correspondiente en el área Recordatoria de Dosis Diaria. Atravesar con la aguja el tapón de goma.
5. Inyectar el aire de la jeringa dentro del frasco- ampolla.
6. Manteniendo la aguja dentro del frasco invertir el mismo. Controlar que la punta de la aguja quede dentro de la solución a inyectar. Aspirar el líquido hasta que la jeringa se llene hasta la marca de 0.2 ml ó 20 unidades.
7. Hacia el final de un período de dos semanas quedará poca cantidad de Acetato de Leuprolida en el frasco. Observar especial precaución de sostener el frasco derecho y de mantener la punta de la aguja dentro de la solución mientras se retira el émbolo.
8. Con la aguja en el frasco-ampolla y el frasco invertido, controlar si existen burbujas de aire en la jeringa. Si así fuese, empujar lentamente el émbolo para introducir las burbujas nuevamente en el frasco a través de la aguja. Mantener la punta de la aguja en la solución y tirar del émbolo nuevamente para llenarlo hasta la marca de 0.2 ml ó 20 unidades.
9. Si fuera necesario, repetir el procedimiento para eliminar nuevas burbujas de aire. Retirar la aguja del frasco y


Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina


Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

 **Abbott**



2308

depositar la jeringa en el apoya-jeringas. NO TOCAR LA AGUJA NI DEJAR QUE LA MISMA TOQUE NINGUNA SUPERFICIE.

10. Para proteger la piel, ir cambiando diariamente el sitio de la inyección.
11. Escoger un sitio para la aplicación. Limpiar con otro algodón con alcohol.
12. Sostener la jeringa con una mano. Tensar la piel o levantar un pliegue cutáneo con la otra, según instrucciones impartidas.
13. Sosteniendo la jeringa como si fuera un lápiz, atravesar profundamente la piel con la aguja en un ángulo de 90° e inyectar el medicamento.
14. Presionar la piel donde está insertada la aguja con un algodón con alcohol y retirarla en el mismo ángulo al que fue insertada.
15. Emplear la jeringa descartable sólo una vez y desecharla adecuadamente, según instrucciones. El Equipo de Administración de Lupron posee una zona para desechos. Las agujas arrojadas a una bolsa de desperdicios pueden pinchar a alguien accidentalmente. NUNCA DEJAR JERINGAS, AGUJAS O MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONTRAINDICACIONES

Lupron está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a la droga, a nonapéptidos similares o a cualquiera de los excipientes. Se ha informado de casos aislados de anafilaxia. Está contraindicado también en mujeres que estén o puedan quedar embarazadas mientras reciban la droga. Existe la posibilidad de aborto espontáneo si la droga se administra durante el embarazo. El Acetato de Leuprolida no deberá ser administrado a pacientes con sangrado vaginal anormal no diagnosticado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Todas las poblaciones: Durante la etapa inicial del tratamiento, las gonadotropinas y esteroides sexuales se elevan por encima del nivel basal debido al efecto estimulador natural del medicamento. Por lo tanto, es posible que se observe un aumento de los signos y síntomas clínicos (véase Farmacología Clínica). Durante las primeras semanas de tratamiento, los signos y síntomas preexistentes pueden empeorar. La exacerbación de los síntomas puede derivar en parálisis con o sin complicaciones mortales. No se ha establecido la seguridad del empleo de Acetato de Leuprolida durante el embarazo en estudios clínicos. Antes de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolida, se aconseja determinar si la paciente está embarazada. El Acetato de Leuprolida no es un anticonceptivo. En caso de necesitar utilizar un método anticonceptivo, se deberá emplear un método no hormonal.

Densidad mineral ósea: Pueden producirse cambios en la densidad mineral ósea durante cualquier estado hipogonádico en las mujeres y en el tratamiento prolongado para el cáncer de próstata en los hombres. No se dispone de datos respecto de la reversibilidad después del retiro del acetato de Leuprolida en hombres. En las mujeres, la pérdida de la densidad mineral ósea puede ser reversible al suspender el Acetato de Leuprolida (véase Reacciones Adversas, Mujeres).

Convulsiones: Se han observado convulsiones en informes posteriores a la comercialización en pacientes tratados con Acetato de Leuprolida. Estos incluyeron pacientes mujeres y niños, pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores y pacientes tratados con medicaciones concomitantes que han sido asociadas con convulsiones tales como el Bupropión e ISRS. También se han informado convulsiones en pacientes sin las condiciones arriba mencionadas.

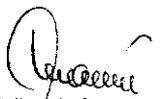
Hombres

Cáncer de próstata: Durante las primeras semanas de tratamiento, el Acetato de Leuprolida, como otros agonistas LHRH, aumenta los niveles séricos de la testosterona aproximadamente un 50% por encima del valor basal. Durante las primeras semanas de tratamiento con Acetato de Leuprolida puede desarrollarse, ocasionalmente, empeoramiento transitorio de los síntomas o la aparición de signos y síntomas adicionales de cáncer de próstata. Un reducido número de pacientes puede presentar un aumento temporario del dolor óseo, el que puede ser tratado sintomáticamente. Como con otros agonistas LHRH, se observaron casos aislados de obstrucción ureteral y compresión de la médula ósea, lo que puede contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales. En pacientes de riesgo, se podrá considerar iniciar la terapéutica con inyecciones diarias de Acetato de Leuprolida durante las primeras dos semanas para facilitar la suspensión del tratamiento. Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción de las vías urinarias deberán ser estrechamente controlados durante las primeras semanas de tratamiento.


Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366


Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**



2308



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

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

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

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

Mujeres

Reproducción asistida: La inducción de la ovulación en las técnicas de reproducción asistida debe realizarse bajo la supervisión de un especialista en esta área. En algunas mujeres con predisposición, especialmente mujeres con poliquistosis ovárica, el tratamiento puede causar excesiva respuesta folicular. En caso de hiperestimulación del ovario, debe interrumpirse la administración de gonadotropinas mientras se continúa el tratamiento con Acetato de Leuprolida durante unos días, para prevenir la elevación de la hormona luteinizante (LH). La respuesta del ovario a la combinación de Acetato de Leuprolida-gonadotropina administrada en la misma dosis puede variar de una mujer a otra y entre ciclos en la misma mujer.

Niños

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

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

Específicas a la formulación: Los pacientes con alergia conocida al alcohol bencílico, uno de los componentes del vehículo del fármaco, pueden presentar síntomas de hipersensibilidad, generalmente locales, en forma de eritema e inflamación en el sitio de la inyección.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño a la Fertilidad: Se ha tratado a pacientes con Acetato de Leuprolida durante un máximo de 3 años con dosis de hasta 10 mg/día y por 2 años con dosis de hasta 20 mg/día sin anomalías hipofisarias detectables. Se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad utilizando Lupron Depot en sistemas bacterianos y células de mamíferos. Dichos estudios no demostraron evidencia de potencial mutagénico. **El Acetato de Leuprolida puede reducir la fertilidad masculina y femenina. La administración de Acetato de Leuprolida a ratas machos y hembras a una dosis de 0,024, 0,24 y 2,4 mg/kg mensualmente durante 3 meses (tan bajo como 1/300 de la dosis mensual estimada para humanos) causó atrofia de los órganos reproductivos y supresión de la función reproductiva.** Los estudios clínicos y farmacológicos en adultos con Acetato de Leuprolida y análogos similares han


Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366


Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**



2308

demostrado una completa reversibilidad de la supresión de la fertilidad cuando se interrumpió el fármaco después de una administración continua por periodos de hasta 24 semanas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

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

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Véase Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones, Mujeres.

Lactancia: Se desconoce si el Acetato de Leuprolida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, **no deberá utilizarse en mujeres en período de lactancia.**

REACCIONES ADVERSAS

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

Hombres:

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

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de peso, pérdida de peso

Trastornos psiquiátricos: pérdida o disminución de la libido, aumento de la libido.

Trastornos del sistema nervioso: cefalea, debilidad muscular.

Trastornos vasculares: vasodilatación, sofocos, hipotensión, hipotensión ortostática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: sequedad de la piel, hiperhidrosis, erupción cutánea, urticaria, crecimiento anormal del vello, trastorno capilar, sudores nocturnos, hipotricosis, trastorno de la pigmentación, sudor frío, hirsutismo.

Trastornos del aparato reproductor y mamas: ginecomastia, hiperestesia mamaria, disfunción eréctil, dolor testicular, agrandamiento mamario, mastodinia, dolor prostático, inflamación del pene, trastorno del pene, atrofia testicular.

Trastornos generales y en el sitio de la administración: sequedad de las mucosas

Estudios complementarios: aumento de PSA, disminución de la densidad ósea

Exposición prolongada (6 a 12 meses): diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, aumento del colesterol total, aumento de LDL, aumento de triglicéridos, osteoporosis

Mujeres:

Trastornos metabólicos y nutricionales: aumento de peso, pérdida de peso

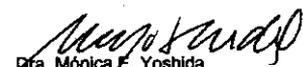
Trastornos psiquiátricos: pérdida o disminución de la libido, aumento de la libido, labilidad afectiva

Trastornos del sistema nervioso: cefalea

Trastornos vasculares: sofocos, vasodilatación, hipotensión

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: acné, seborrea, sequedad de la piel, urticaria, olor anormal de la piel, hiperhidrosis, crecimiento anormal del vello, hirsutismo, trastorno capilar, eccema, trastorno capilar, trastorno ungüeal, sudores nocturnos

Trastornos del aparato reproductor y mamas: hemorragia vaginal, dismenorrea, trastorno menstrual, agrandamiento mamario, congestión mamaria, atrofia mamaria, secreción genital, flujo vaginal, galactorrea, mastodinia, metrorragia, síntomas menopáusicos, dispareunia, trastorno uterino, vaginitis, menorragia


Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366


Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**



2303

Trastornos generales y en el sitio de la administración: sensación de ardor, irritabilidad

Estudios complementarios: disminución de la densidad ósea

Exposición prolongada (6 a 12 meses): diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, aumento del colesterol total, aumento del colesterol LDL, aumento de triglicéridos, osteoporosis.

Reproducción asistida

Los efectos adversos después de la administración de Acetato de Leuprolida están relacionados con el estado hiperestrogénico, que suele ser de corta duración después de un tratamiento de hiperovulación:

Trastornos psiquiátricos: labilidad afectiva, insomnio

Trastornos del sistema nervioso: cefalea

Trastornos vasculares: rubefacción

Trastornos del aparato reproductor y mamas: hemorragia uterina, menorragia, quistes ováricos

Los primeros días después de comenzar el tratamiento con Acetato de Leuprolida, los ovarios pueden ser hiperestimulados por un efecto de rebote de las gonadotropinas endógenas. En el 20-30% de los ciclos aparecen quistes ováricos después 1-3 semanas de tratamiento. Estos pueden suprimirse con la continuación del tratamiento con Acetato de Leuprolida o, en caso de fracaso, con una punción transvaginal asistida por ecografía.

Niños:

Trastornos psiquiátricos: labilidad afectiva

Trastornos del sistema nervioso: cefalea

Trastornos vasculares: vasodilatación

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

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

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

Experiencia clínica y post-comercialización:

La siguiente sección presenta los eventos adversos observados en estudios clínicos o en la experiencia post-comercialización. La Tabla 1 presenta todas las reacciones adversas al medicamento (RAM) y las frecuencias [muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) desconocido (no se ha podido estimar la frecuencia con los datos disponibles)] de los estudios clínicos en cáncer de próstata y de la experiencia post-comercialización. Un espacio en blanco indica que no se observó la RAM en esa categoría en particular.

Tabla 1: Cáncer de Próstata

Clase de sistema orgánico	Término preferido	Inyección (M81-017, n = 98)	Post Comercialización
		Frecuencia	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	infección		Desconocido
	Infección urinaria		Desconocido
	Faringitis		Desconocido
	Neumonía		Desconocido
Tumores benignos, malignos y no especificados (incl. quistes y pólipos)	Cáncer de piel		Desconocido
Trastornos del sistema hemolinfático	Anemia		Desconocido
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica		Desconocido
Trastornos endocrinos	Bocio		Desconocido
	Apoplejía hipofisaria		Desconocido
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	Común	
	Diabetes mellitus		Desconocido
	Aumento del apetito		Desconocido
	Hipoglucemia		Desconocido
	Deshidratación		Desconocido
	Hiperlipidemia		Desconocido
	Hiperfosfatemia		Desconocido
	Hipoproteinemia		Desconocido
Trastornos psiquiátricos	Distimias		Desconocido
	Nerviosismo		Desconocido

Dra. Mónica E. Yoshida
 Farmacéutica - Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun
 Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
 Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
 B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
 Fax: 54 11 4229 4366





2308

Clase de sistema orgánico	Término preferido	Inyección (M81-017, n = 98)	Post Comercialización
		Frecuencia	Frecuencia
	Disminución de la libido	Común	
	Aumento de la libido		Desconocido
	Insomnio	Común	Desconocido
	Trastornos del sueño		Desconocido
	Depresión		Desconocido
	Ansiedad		Desconocido
	Delirio		Desconocido
	Ideas suicidas		Desconocido
	Intento de suicidio		Desconocido
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Común	Desconocido
	Cefalea	Común	Desconocido
	Parestesia	Común	Desconocido
	Letargo	Común	Desconocido
	Somnolencia	Común	
	Trastornos de la memoria	Común	Desconocido
	Disgeusia	Común	Desconocido
	Hipoestesia	Común	Desconocido
	Síncope		Desconocido
	Neuropatía periférica		Desconocido
	Accidente cerebrovascular		Desconocido
	Pérdida del conocimiento		Desconocido
	Ataque isquémico transitorio		Desconocido
	Parálisis		Desconocido
	Neuromiopatía		Desconocido
	Convulsiones		Desconocido
Trastornos oculares	Visión borrosa	Común	Desconocido
	Trastornos oculares		Desconocido
	Deterioro visual		Desconocido
	Ambliopía		Desconocido
	Xerofalmla		Desconocido
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus		Desconocido
	Trastornos auditivos		Desconocido
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca congestiva	Común	Desconocido
	Arritmia	Común	Desconocido
	Infarto de miocardio	Común	Desconocido
	Angina de pecho		Desconocido
	Taquicardia		Desconocido
	Bradicardia		Desconocido
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy común	
	Linfedema		Desconocido
	Hipertensión		Desconocido
	Flebitis		Desconocido
	Trombosis		Desconocido
	Hipotensión		Desconocido
	Várices venosas		Desconocido
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frote pleural	Común	Desconocido
	Fibrosis pulmonar	Común	Desconocido
	Epistaxis		Desconocido
	Disnea		Desconocido
	Hemoptisis		Desconocido
	Tos		Desconocido
	Derrame pleural		Desconocido
	Infiltración pulmonar		Desconocido
	Trastorno respiratorio		Desconocido
	Congestión sinusal		Desconocido
	Embolia pulmonar		Desconocido
	Enfermedad Pulmonar Intersticial		Desconocido
	Trastornos gastrointestinales	Constipación	Común
Náuseas		Común	Desconocido
Vómitos		Común	Desconocido
Hemorragia gastrointestinal		Común	Desconocido

Mónica E. Yoshida
Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentin Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Celina Marun
Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

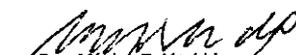
Abbott



2308

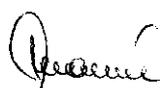


Clase de sistema orgánico	Término preferido	Inyección (M81-017, n = 98)	
		Frecuencia	Post Comercialización
	Distensión abdominal	Común	Desconocido
	Diarrea	Común	Desconocido
	Disfagia		Desconocido
	Xerostomía		Desconocido
	Úlcera duodenal		Desconocido
	Trastorno gastrointestinal		Desconocido
	Úlcera péptica		Desconocido
	Pólipo rectal		Desconocido
Trastornos hepatobiliares	Función hepática anormal		Desconocido
	Ictericia		Desconocido
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Eritema	Común	
	Alopecia	Común	Desconocido
	Equimosis	Común	Desconocido
	Erupción cutánea		Desconocido
	Sequedad de la piel		Desconocido
	Reacción de fotosensibilidad		Desconocido
	Urticaria		Desconocido
	Dermatitis		Desconocido
	Crecimiento anormal del vello		Desconocido
	Prurito		Desconocido
	Trastorno de la pigmentación		Desconocido
	Lesión cutánea		Desconocido
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo	Común
Mialgia		Común	Desconocido
Tumefacción ósea		Común	Desconocido
Artropatía			Desconocido
Artralgia			Desconocido
Espondilitis anquilosante			Desconocido
Tenosinovitis			Desconocido
Incontinencia urinaria			Desconocido
Trastornos renales y urinarios	Polaquiuria		Desconocido
	Urgencia miccional		Desconocido
	Hematuria	Común	Desconocido
	Espasmo vesical		Desconocido
	Trastorno de las vías urinarias		Desconocido
	Obstrucción de las vías urinarias		Desconocido
	Ginecomastia	Común	Desconocido
Trastornos del aparato reproductor y mamas	Hiperestesia mamaria	Común	Desconocido
	Disfunción eréctil	Común	
	Atrofia testicular	Común	Desconocido
	Dolor testicular		Desconocido
	Mastodinia		Desconocido
	Trastorno testicular		Desconocido
	Inflamación del pene		Desconocido
	Trastorno peniano		Desconocido
	Dolor prostático		Desconocido
	Flictenas en el pene	Común	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Dolor	Común	Desconocido
	Edema	Común	Desconocido
	Astenia	Común	Desconocido
	Fatiga	Común	
	Pirexia	Común	Desconocido
	Reacción en el sitio de la inyección		Desconocido
	Inflamación en el sitio de la inyección		Desconocido
	Dolor en el sitio de la inyección		Desconocido
	Induración en el sitio de la inyección		Desconocido
	Absceso estéril en el sitio de la inyección		Desconocido
	Hematoma en el sitio de la inyección		Desconocido
	Escalofríos		Desconocido
	Nódulos		Desconocido
	Sed		Desconocido

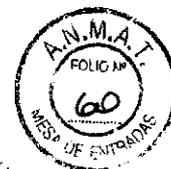

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366


Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**



2308

Clase de sistema orgánico	Término preferido	Inyección (M81-017, n = 98)	Post Comercialización
		Frecuencia	Frecuencia
	Inflamación		Desconocido
	Fibrosis pélvica		Desconocido
Estudios complementarios	Disminución del hematocrito	Común	
	Disminución de hemoglobina	Común	
	Elevación de la urea en sangre	Común	Desconocido
	Elevación de uricemia		Desconocido
	Elevación de creatinemia	Común	Desconocido
	Elevación de calcemia		Desconocido
	Electrocardiograma anormal		Desconocido
	Signos ECG de isquemia miocárdica		Desconocido
	Pruebas de la función hepática anormal		Desconocido
	Disminución de plaquetas		Desconocido
	Disminución de potasemia		Desconocido
	Elevación del recuento de leucocitos		Desconocido
	Disminución del recuento de leucocitos		Desconocido
	Tiempo de protrombina prolongado		Desconocido
	Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado		Desconocido
	Elevación de transaminasas		Desconocido
	Soplo cardíaco		Desconocido
	Elevación de lipoproteínas de baja densidad		Desconocido
Elevación de triglicéridemia		Desconocido	
Elevación de bilirrubinemia		Desconocido	
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos	Fractura de columna		Desconocido

SOBREDOSIS

No hay ninguna experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de Acetato de Leuprolida Suspensión Depot. En estudios en animales, dosis **aproximadamente 133 veces** la dosis recomendada en seres humanos produjo disnea, disminución de la actividad e irritación local en el sitio de la inyección. En casos de sobredosis, se recomienda estrecho monitoreo de los pacientes y tratamiento sintomático y de apoyo. Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con alguno de los siguientes Centros de Toxicología del país, entre otros:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital General de Agudos Dr. J. Fernández (011) 4801-5555 / 4801-7767
- Hospital de Pediatría Pedro Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115
- Hospital de Clínicas José de San Martín (011) 4961-5452/6001/6004/6034/6046.

PRESENTACION

Lupron se presenta en un estuche conteniendo un frasco-ampolla de 2,8 ml y 14 jeringas descartables. Cada 0,2 ml contiene 1 mg de Leuprolida como Acetato; cloruro de sodio para ajuste de la tonicidad; 1,8 mg de alcohol bencilico como preservativo y agua para inyección. El pH puede ser ajustado con hidróxido de sodio y/o ácido acético.

CONSERVACION

La ampolla debe ser almacenada a una temperatura por debajo de los 25° C. Evitar el congelamiento. Proteger de la luz. Mantener en el estuche hasta su empleo.

MANTENER ESTE Y TODO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 38507.

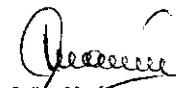
Elaborado por Famar L'aigle - Usine d L'isle, BP 3, 28380, Saint-Rémy-sur-Avre, Francia - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240 -Piso 13- (C1001AFB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Vergara 7989 (B1891EUE) ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina. - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida- Farmacéutica

Fecha de última revisión: Enero 2011


Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica - Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366


Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

 **Abbott**