ELIGARD®

Leuprolide acetato
7,5 mg; 22,5 mg y 45 mg
Polvo liofilizado para suspensión inyectable
Vía de administración: Subcutánea

Industria Norteamericana **Venta bajo receta profesional**

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ELIGARD® 7,5 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolide 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:

Leuprolide acetato	10,6 mg

ELIGARD® 22,5 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolide 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:

Leuprolide acetato	29,2 mg

ELIGARD® 45 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolide 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:

Leuprolide acetato	59,2 mg

INDICACIONES Y USO
ELIGARD® está indicado para el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado en adultos.
ELIGARD® 45 mg también está indicado para el tratamiento de pubertad precoz central (CPP) en pacientes pediátricos de 2 años en adelante.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
ELIGARD® debe ser administrado por profesionales de la salud. ELIGARD® se administra de manera subcutánea y proporciona una liberación continua de leuprolide acetato durante un período de tratamiento de uno, tres o seis meses (Tabla 1). La inyección entrega la dosis de leuprolide acetato incorporada en una formulación polimérica.

Tabla 1. Dosis recomendada de ELIGARD®

Dosis	**7,5 mg**	**22,5 mg**	**45 mg**
Dosis recomendada	1 inyección por mes	1 inyección cada 3 meses	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 a la edad adecuada de inicio de la pubertad.

Monitoreo en Pubertad Precoz
La respuesta a la administración subcutánea de ELIGARD® 45 mg 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 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
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 reconstituido, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos o debe ser descartado.

ELIGARD® se envasa en un cartón conteniendo 2 bandejas termoformadas y este inserto:

Tabla 2. Contenido de las dos bandejas en el cartón de ELIGARD®

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

Siga las instrucciones para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® 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 Leuprolide acetato 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) o incoloro a amarillo claro (ELIGARD® 22,5 mg y 45 mg). 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 ¾ 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.

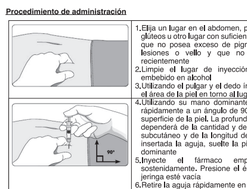


Paso 12: (1) Mueva la cubierta de seguridad fuera de la aguja y hacia la jeringa y (2) quitar el cartucho protector transparente de la aguja inmediatamente antes de la administración.



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®.

Procedimiento de administración



1. Elija un lugar 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.
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



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.
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.

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

Embarazo: ELIGARD® puede causar daño fetal.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Reacción de llamarada
ELIGARD® 7,5 mg; 22,5 mg, 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 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® 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. 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.

Una vez que se alcanzaron niveles de castración con ELIGARD® 45 mg, 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 leuprolide acetato resulta en la supresión del sistema hipofisario-gonadal. Pueden verse afectados los resultados de estudios diagnósticos de las funciones hipofisarias, gonadotrópicas y gonadales llevados a cabo durante y después de la terapia con leuprolide.

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 cardiaca 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 cardiaca 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato. 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.

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.

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.

Pseudotumor cerebral (Hipertensión intracraneal idiopática)
Se han notificado casos de pseudotumor cerebral (Hipertensión intracraneal idiopática) en pacientes pediátricos tratados con agonistas de la GnRH, incluido leuprolide acetato. Con base a los pacientes para detectar signos y síntomas de pseudotumor cerebral, incluyendo dolor de cabeza, papiledema, visión borrosa, diplopía, pérdida de la visión, dolor detrás de los ojos o dolor con movimientos oculares, tinnitus, mareos, y náuseas.

REACCIONES ADVERSAS
Experiencia en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de próstata avanzado
Se evaluó la seguridad de todas las formulaciones de ELIGARD® en ensayos clínicos en los que participaron pacientes con cáncer de próstata avanzado. Además, se evaluó la seguridad de ELIGARD® 7,5 mg en 8 hombres castrados quirúrgicamente (Tabla 4). ELIGARD®, 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 3 para ver un resumen de los eventos informados en el lugar de inyección.

Tabla 3. Eventos adversos informados en el sitio de inyección

ELIGARD®	**7,5 mg**	**22,5 mg**	**45 mg**
Número del estudio	AGL9904	AGL9909	AGL0205
Cantidad de pacientes	120	117	111
Tratamiento	1 inyección por mes hasta 6 meses	1 inyección por mes hasta 12 meses	1 inyección cada 3 meses hasta 12 meses	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Cantidad de inyecciones	716	230	217
Quemazón/dolor intenso pasajero	248 (34,6%) inyecciones; 84% de los casos informados como leves	50 (21,7%) inyecciones; 86% informados como leves	35 (16%) inyecciones; 91,4% informados como leves[1]
Dolor (generalmente breve y leve)	4,3% de inyecciones (18,3% de pacientes)	3,5% de inyecciones (6,0% de pacientes)	4,6% de inyecciones[3]
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)	2,3% de inyecciones[4]
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. 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.
2. Tras la inyección de ELIGARD® 45 mg, 3 de los 35 eventos de quemazón/dolor intenso se informaron como moderados.
3. 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.
4. Se informaron hematomas leves tras 5 inyecciones (2,3%) y hematomas moderados tras 2 inyecciones (<1%) de ELIGARD® 45 mg.

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® y se informaron en > 2% de los pacientes (Tabla 4). 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 4. Resumen de eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados informados por >2% de pacientes tratados con ELIGARD®

ELIGARD®		**7,5 mg**	**22,5 mg**	**45 mg**
Número del estudio		AGL9904	AGL9902	AGL0205
Cantidad de pacientes		120	8	117	111
Tratamiento		1 inyección por mes hasta 6 meses	1 inyección (pacientes castrados quirúrgica-mente)	1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Sistema orgánico	Evento adverso	Número de Pacientes (porcentaje)			
Sistemico	Malestar y fatiga	21 (17,5 %)	-	7 (6,0%)	13 (11,7%)
	Debilidad	-	-	-	4 (3,6%)
Sistema Nervioso	Mareos	4 (3,3%)	-	-	-
Vascular	Sofocos/sudor	68 (56,7%)*	2 (25,0%)*	66 (56,4%)*	64 (57,7%)*
Renal/Urinario	Frecuencia urinaria	-	-	3 (2,6%)	-
Gastrointestinal	Náuseas	-	-	4 (3,4%)	-
	Gastroenteritis /colitis	3 (2,5%)	-	-	-
Cutáneo	Prurito	-	-	3 (2,6%)	-
	Sudores nocturnos	-	-	-	3 (2,7%)*
Musculoesquelético	Artralgia	-	-	4 (3,4%)	-
	Mialgia	-	-	-	5 (4,5%)
	Dolor en las extremidades	-	-	-	3 (2,7%)
Del aparato reproductor	Atrofia testicular	6 (5,0%)	-	-	8 (7,2%)*
	Ginecomastia	-	-	-	4 (3,6%)*

*Consecuencias farmacológicas esperadas con la supresión de testosterona.

En las poblaciones de pacientes estudiadas que recibieron ELIGARD® 7,5 mg, 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, 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.
En la población de pacientes estudiada que recibió ELIGARD® 45 mg, 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® en estos estudios clínicos.

Sistema y órganos	**Evento adverso**
Generales	Transpiración, insomnio, sincope, 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 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 fue evaluada en un ensayo clínico no controlado, de un brazo simple, de etiqueta abierta en el cual 84 sujetos con CPP recibieron al menos una dosis de ELIGARD® 45 mg. 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 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. 66% de los sujetos se identificaron como Hispánicos o de etnia latina. Las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 5 % de los pacientes se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones adversas ocurridos en ≥ 5% de los pacientes tratados con ELIGARD® 45 mg 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
Bronconespasmo	6
Tos productiva	6
Sofocos	5

Otras reacciones adversas seleccionadas con ELIGARD® 45mg:

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

Experiencia post-comercialización
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 leuprolide acetato en pacientes pediátricos. Dado que estas 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, epifisiólisis, espasmos musculares, mialgia

Neurológicas: neuropatía periférica, convulsiones, parálisis, insomnio, pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal idiopática).

Psiquiátricas: Se ha observado labilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión con agonistas de GnRH. 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®.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo
Resumen de riesgo
ELIGARD® está contraindicado en el embarazo [ver Contraindicaciones].

Basado en los hallazgos en estudios animales y en el mecanismo de acción de ELIGARD® 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato a conejos durante el período de organogénesis causó toxicidad embriofetal, disminución del peso fetal y un aumento dependiente de la dosis en las anomalías 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.

Datos en animales
En estudios reproductivos y de desarrollo en animales se observaron anomalías mayores fetales, luego de la administración de leuprolide acetato a lo largo del embarazo. Hubo aumento de la mortalidad fetal y disminución 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato en conejos y con la dosis más alta (0,024 mg/kg) en ratas.

Lactancia
Resumen de riesgos
La seguridad y eficacia de ELIGARD® no se ha establecido en mujeres. No hay información con respecto a la presencia de ELIGARD® 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® 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® si está clínicamente indicado.

Anticoncepción
Mujeres
ELIGARD® puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. ELIGARD® 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®

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 leuprolide acetato 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®.
Los estudios en animales (ratas y monos prepúberes y adultos) con leuprolide acetato 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 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® en pacientes pediátricos menores a 2 años.

La seguridad y eficacia de ELIGARD® 7,5 mg y 22,5 mg no fueron establecidas en pacientes pediátricos.

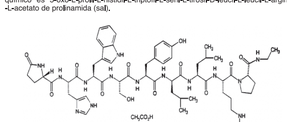
Uso geriátrico
La mayoría de los pacientes (aproximadamente el 70 %) estudiados en los ensayos clínicos tenían 70 años o más.

SOBREDOSIS
En ensayos clínicos usando leuprolide acetato 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®.

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

El leuprolide acetato 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® 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® 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 leuprolide. ATRIGEL® es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimera poli(DL-láctico-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®

ELIGARD®		7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Jeringa	Polímero	PLGH	PLG	PLG
ATRIGEL® Sistema de Liberación	Descripción Polímero	Copolímero conteniendo grupos terminales carboxilos	Copolímero con hexanodiol	Copolímero con hexanodiol
	Relación molar de polímero DL-lactido a glicólido	50:50	75:25	85:15
Producto reconstituido	Polímero liberado	82,5 mg	158,6 mg	165 mg
	NMP liberado	160,0 mg	193,9 mg	165 mg
	Leuprólide acetato liberado	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
	Leuprolide base libre equivalente aproximada	7,0 mg	21 mg	42 mg
	Peso aproximado de formulación administrada	250 mg	375 mg	375 mg
	Volumen de inyección aproximado	0,25 mL	0,375 mL	0,375 mL

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02

Mecanismo de acción
El leuprolide acetato, 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato 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 leuprolide acetato mantiene la testosterona por debajo del nivel de castración por hasta siete años.

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

El tratamiento mensual continuo con ELIGARD® 7,5 mg 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 1).

Un paciente recibió menos de una dosis completa de ELIGARD® 22,5 mg 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 2).

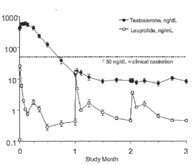
Un paciente el Día 1 y otro paciente el Día 29 fueron retirados del estudio de ELIGARD® 45 mg. De los 109 pacientes que permanecieron en el estudio, 108 (99,1%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Un paciente no logró la supresión a nivel de castración y fue retirado del estudio el Día 85. Una vez que se logró la supresión de testosterona a nivel de castración, un paciente (< 1%) demostró elevación (concentraciones > 50 ng/dL después de lograr niveles de castración) (Figura 3).

En el ensayo clínico que evaluó ELIGARD® 45 mg 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 leuprolide acetato no es activo.

Farmacocinética
Absorción:
ELIGARD®7.5 mg
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 leuprolide 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).

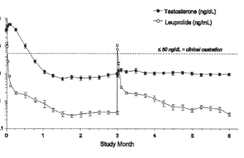
Figura 1. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 20) a ELIGARD® 7.5 mg – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en los Meses 1 y 2



Un número reducido de los puntos temporales de muestreo resultó en una disminución aparente de los valores de $C_{máx}$ con las segundas y terceras dosis de ELIGARD 7,5 mg (Figura 1).

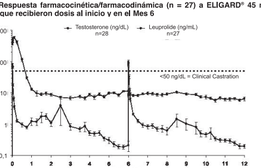
ELIGARD®22,5 mg
En la Figura 2, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante dos inyecciones administradas cada tres meses (ELIGARD® 22,5 mg) a 22 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolide aumentó a 127 ng/mL y 107 ng/mL aproximadamente 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 – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en el Mes 3



ELIGARD®45 mg
Cáncer de próstata avanzado
En la Figura 3, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante inyecciones administradas al inicio y a los seis meses (ELIGARD® 45 mg) a 27 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolide aumentó a 82 ng/mL y 102 ng/mL ($C_{máx}$) 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 3. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 27) a ELIGARD® 45 mg – 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 observan concentraciones plasmáticas no detectables de leuprolide durante la administración de ELIGARD®, 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 en niños de 4 a 9 años con Pubertad Precoz Central, los niveles de leuprolide alcanzaron su punto máximo 4 horas después de la dosis con una Cmáx 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 leuprolide 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 leuprolide después de la segunda dosis.

Distribución: La media del volumen de distribución de leuprolide 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 leuprolide tras la administración de ELIGARD® 45 mg no fue evaluada en niños.

Metabolismo: En voluntarios sanos masculinos, 1 bolo de 1 mg de leuprolide 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®. Tras la administración de diferentes formulaciones de acetato de leuprolide, el metabolito principal de leuprolide acetato es un metabolito pentapéptido (M-1).

Excreción: No se realizó ningún estudio de excreción del fármaco con ELIGARD®.

Raza: En los pacientes estudiados, la media de las concentraciones séricas de leuprolide fue similar independientemente de la raza. Consultar la Tabla 7 a fin de obtener información sobre la distribución de los pacientes en estudio por raza.

Tabla 7. Caracterización de los pacientes en estudio según la raza

Raza	ELIGARD® 7,5 mg	ELIGARD® 22,5 mg	ELIGARD® 45 mg
Blanca	26	19	17
Negra	-	4	7
Hispánica	2	2	3

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

TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
Se han realizado estudios de carcinogénesis de dos años con leuprolide acetato 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), pero no 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 leuprolide acetato con una dosis que llegó a 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con leuprolide acetato 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®.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS
Estudios Clínicos en pacientes con cáncer de próstata avanzado
Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, con cada formulación de ELIGARD® (7,5 mg; 22,5 mg y 45 mg) en pacientes con cáncer de próstata en estadios A a D (según el sistema Jewett) que recibieron por lo menos una inyección del tratamiento en estudio (Tabla 8). Estos estudios evaluaron el logro y el mantenimiento de la supresión de la testosterona sérica a nivel de castración durante la terapia (Figuras 4-6).
Durante el estudio AGL9904 en el que se utilizó ELIGARD® 7,5 mg, 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, 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.
Durante el estudio AGL0205 en el que se utilizó ELIGARD® 45 mg, 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 8. Resumen de los estudios clínicos con ELIGARD®

Número del estudio		AGL9904	AGL9909	AGL0205
Cantidad total de pacientes		120 (117 finalizaron)	117[a] (111 finalizaron)	111(103 finalizaron[a])
Estadios según Jewett	Estadio A	-	2	5
	Estadio B	-	19	43
	Estadio C	89	60	19
	Estadio D	31	36	44
Tratamiento		6 inyecciones mensuales	1 inyección (4 pacientes)	1 inyección (5 pacientes)
			2 inyecciones, 1 cada 3 meses (113 pacientes)	2 inyecciones, 1 cada seis meses (106 pacientes)
Duración del tratamiento		6 meses	6 meses	12 meses
Media de la concentración de testosterona (ng/dL)	Basal	361,3	367,1	367,7
	Día 2	574,6 (Día 3)	588,0	588,6
	Día 14	Por debajo del basal (Día 10)	Por debajo del basal	Por debajo del basal
	Día 28	21,8	27,1(Día 21)	16,7
	Final	6,1	10,1	12,6
Cant. de pacientes por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL)	Día 28	112 de 119 (94,1%)	115 de 116 (99%)	108 de 109 (99,1%)
	Día 35	-	116 (100%)	-
	Día 42	119 (100%)	-	-
	Final	117[a] (100%)	111 (100%)	102 (99%)

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.
4. 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 4. ELIGARD® 7.5 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 117)

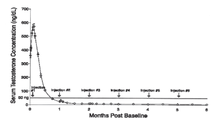


Figura 5. ELIGARD® 22.5 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 111)

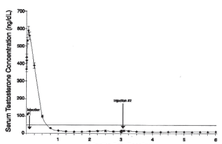
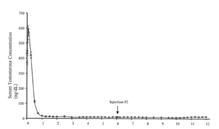


Figura 6. ELIGARD® 45 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 103)



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 9 para obtener un resumen de la efectividad de ELIGARD® para reducir los valores séricos de PSA.

Tabla 9. Efecto de ELIGARD® sobre los valores séricos del PSA en el paciente

ELIGARD®	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Media de reducción del PSA al final del estudio	94%	98%	97%
Pacientes con PSA normal al final del estudio*	94%	91%	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 involucran el sistema urinario. Consulte la Tabla 10 para obtener un resumen de estos criterios de valoración.

Tabla 10. Criterios secundarios de valoración de eficacia

ELIGARD®			7.5 mg	22.5 mg	45 mg
Basal	Estado de la OMS = 0[1]		88%	94%	90%
	Estado de la OMS = 1[1]		11%	6%	7%
	Estado de la OMS = 2[1]				3%
	Media del dolor en los huesos* (rango)		1,22 (1–9)	1,20 (1–9)	1,38 (1–7)
	Media del dolor al orinar (rango)		1,12 (1–5)	1,02 (1–2)	1,22 (1–8)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)		Baja	1,09 (1–4)	Baja
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas		102 (85%)	96 (82%)	89 (80%)
Seguimiento	Estado de la OMS = 0		Mes 6	Mes 6	Mes 12
	Estado de la OMS = 1		Sin cambios	96%	94%
			Sin cambios	4%	5%
	Estado de la OMS = 2				1%
	Media de dolor en los huesos (rango)		1,26 (1–7)	1,22 (1–5)	1,31 (1–8)
	Media de dolor al orinar (rango)		1,07 (1–8)	1,10 (1–8)	1,07 (1–5)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)		Disminuyó de forma moderada	1,18 (1–7)	Disminuyó de forma moderada
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas		77 (64%)	76 (65%)	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 en pacientes con Pubertad Precoz
La eficacia de ELIGARD® 45 mg 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, naïfe a tratamiento previo GnRH) con Pubertad Precoz Central recibieron al menos una dosis de ELIGARD® 45 mg 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 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 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 11: Niveles de hormonas reproductivas en pacientes pediátricos con CPP tratados con ELIGARD® 45 mg cada 6 meses[a]

	% (n/N) de pacientes que alcanzan resultados			
Resultado[b]	**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 (<28,8 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)

[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 6 de 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,

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Cáncer de próstata

Hipersensibilidad
• Informar a los pacientes que, si han experimentado hipersensibilidad con otros agonistas de GnRH, medicamentos como ELIGARD®, ELIGARD® está contraindicado,
Reacción a la llamarada
• Informar a los pacientes que ELIGARD® puede un empeoramiento de los síntomas durante las primeras semanas de tratamiento, Informe a los pacientes que el aumento de testosterona puede causar un aumento de síntomas urinarios o dolor, Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su médico si tienen obstrucción uretral, compresión de la médula espinal o parálisis o síntomas nuevos o empeoramiento de los síntomas después de comenzar el tratamiento con ELIGARD®
Hiperglucemia y diabetes
• Informar a los pacientes que existe un mayor riesgo de hiperglucemia y diabetes con la terapia con ELIGARD®, Informar a los pacientes que la monitorización periódica de hiperglucemia y diabetes se requiere cuando se trata con ELIGARD®
Enfermedad cardiovascular
• Informar a los pacientes que existe un mayor riesgo de infarto de miocardio, muerte cardíaca repentina y accidente cerebrovascular con el tratamiento ELIGARD®, Aconsejar a los pacientes que informen de inmediato los signos y los síntomas asociados con estos eventos a su médico para su evaluación
Reacciones en el sitio de inyección
• Informar a los pacientes que pueden ocurrir reacciones adversas transitorias relacionadas con el sitio de inyección, como ardor / escozor, dolor, hematomas y enrojecimiento, Aconsejar a los pacientes que se comuniquen con su médico si experimentan erupción cutánea o reacciones graves en el lugar de inyección
Trastornos urogenitales
• Informe a los pacientes que ELIGARD® puede causar impotencia,
Fertilidad
• Informar a los pacientes que ELIGARD® puede causar infertilidad

Pubertad precoz central
Síntomas después de la administración inicial de ELIGARD®
•Informe a los pacientes y cuidadores que durante la fase temprana de la terapia con ELIGARD®, las gonadotropinas y las hormonas sexuales se elevan por encima del valor inicial debido al efecto estimulante inicial del medicamento,
Por lo tanto, se puede observar un aumento en los signos y síntomas clínicos de la pubertad, Indique a los pacientes y cuidadores que notifiquen al médico si estos síntomas continúan más allá del segundo mes después de la administración de ELIGARD®,
Eventos psiquiátricos
•Informe a los pacientes y cuidadores que se han informado eventos psiquiátricos en pacientes que toman agonistas de GnRH, incluida la leuprolide acetato, Los eventos incluyen debilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión, Indique a los pacientes y cuidadores que controlen el desarrollo o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos, incluida la depresión, durante el tratamiento con ELIGARD®,
Convulsiones
Informe a los pacientes y cuidadores que se han observado informes de convulsiones en pacientes que reciben agonistas de la GnRH, incluida la leuprolide acetato, Los pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías del sistema nervioso central o tumores, y los pacientes que toman medicamentos concomitantes que se han asociado con convulsiones pueden tener un mayor riesgo,

Pseudotumor cerebral (Hipertensión intracraneal idiopática)
•Informe a los pacientes y cuidadores que se han observado reportes de pseudotumor cerebral (hipertensión intracraneal idiopática) en pacientes pediátricos que reciben agonistas de la GnRH, incluida la leuprolide acetato, Recomiende a los pacientes y cuidadores que controlen si se produce dolor de cabeza, y problemas con la visión como por ejemplo visión borrosa, visión doble, pérdida de la visión, dolor detrás de los ojos o dolor con movimientos oculares, zumbidos en los oídos, mareos, y náuseas, Recomiende que se comunique con su médico si el paciente presenta alguno de estos síntomas,
Reacciones en el sitio de inyección
•Informe a los pacientes y cuidadores que pueden ocurrir reacciones adversas transitorias relacionadas con el lugar de la inyección, como ardor / escozor, dolor, hematomas y enrojecimiento, Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su médico si experimentan erupciones cutáneas o reacciones graves en el lugar de la inyección,
Embarazo
•ELIGARD® está contraindicado en el embarazo, Si la paciente queda embarazada mientras toma el medicamento, se le debe informar al paciente sobre el riesgo potencial para el feto
Cumplimiento del programa de dosificación
•Informe a los cuidadores sobre la importancia de cumplir con el programa de dosificación de ELIGARD® de una inyección cada 24 semanas,

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

Incompatibilidades
El leuprolide acetato presente en la jeringa B sólo debe mezclarse con el disolvente en la jeringa A y no debe mezclarse con otros medicamentos

PRESENTACIÓN
ELIGARD® está disponible en las siguientes concentraciones:
ELIGARD® 7,5 mg
ELIGARD® 22,5 mg
ELIGARD® 45 mg

ELIGARD® es una suspensión inyectable de leuprolide acetato 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 diluyente para reconstitución (sistema de liberación ATRIGEL®) y la Jeringa B contiene el polvo liofilizado de leuprolide acetato, Una vez reconstituido, ELIGARD® se administra como una dosis única,

Especificaciones de la aguja de seguridad estéril de ELIGARD®

Formulación de ELIGARD®	Aguja de seguridad estéril	
	Calibre	Longitud
7,5 mg	Calibre 20	5/8 pulgadas
22,5 mg	Calibre 20	5/8 pulgadas
45 mg	Calibre 18	5/8 pulgadas

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, ACUDIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL C.I.A.T. (CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO), HOSPITAL DE CLÍNICAS, TELÉFONO: 1722

Fecha de última revisión: Diciembre 2023

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.

ELABORADO EN:
TOLMAR Inc., USA.

IMPORTA Y REPRESENTA:
ADIUM PHARMA S.A.
Montevideo, Uruguay.

DISTRIBUCIÓN EXCLUSIVA: ADIUM URUGUAY S.A.

3411258