FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eligard trimestral 22,5 mg polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una jeringa precargada con polvo para solución inyectable contiene 22,5 mg de leuprorelina acetato, equivalente a 20,87 mg de leuprorelina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo (Jeringa B):
Jeringa precargada con un polvo blanco o blanquecino.

Disolvente (Jeringa A):
Jeringa precargada con una solución transparente, de incolora a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Eligard trimestral 22,5 mg está indicado en el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente y en el tratamiento del carcinoma de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología
Varones adultos

Este medicamento debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Eligard trimestral 22,5 mg se administra como una sola inyección subcutánea cada tres meses. La solución inyectada forma un depósito sólido de administración del medicamento que permite la liberación continua de leuprorelina acetato durante un periodo de tres meses.

Como norma, el tratamiento del carcinoma de próstata avanzado con Eligard trimestral 22,5 mg implica un tratamiento prolongado por lo que no debe interrumpirse cuando se produce remisión o mejoría.

Eligard trimestral 22,5 mg se puede utilizar como tratamiento neoadyuvante o adyuvante en combinación con radioterapia en el carcinoma de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La respuesta a Eligard trimestral 22,5 mg debe controlarse mediante parámetros clínicos y mediante la determinación de las concentraciones séricas del antígeno prostático específico (PSA). Los estudios clínicos demostraron que las concentraciones de testosterona aumentaban durante los 3 primeros días de tratamiento en la mayoría de los pacientes no orquiectomizados y que después descendían hasta concentraciones por debajo de la castración médica en el plazo de 3 a 4 semanas. Una vez alcanzados, los niveles de castración se mantuvieron mientras continuó el tratamiento farmacológico (escapes de testosterona < 1%). En el caso de que la respuesta de un paciente no fuera óptima, deberá confirmarse que las concentraciones de testosterona sérica han alcanzado o se mantienen en los niveles de castración. Como se puede producir falta de eficacia debido a una incorrecta preparación, reconstitución o administración, se deben evaluar los niveles de testosterona en los casos en los que se sospeche o se conozca que ha tenido lugar una incorrecta manipulación (ver sección 4.4).

Se puede continuar el tratamiento con un análogo LHRH en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, sin castración quirúrgica, tratados con análogos LHRH, como leuprorelina, y que son candidatos para el tratamiento con inhibidores de la biosíntesis de los andrógenos o inhibidores del receptor androgénico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del medicamento en niños de 0 a 18 años (ver también sección 4.3).

Poblaciones de pacientes específicas

No se han realizado estudios clínicos en pacientes con alteración de la función hepática o renal.

Forma de administración

Eligard trimestral 22,5 mg solo se debe preparar, reconstituir y administrar por profesionales sanitarios que estén familiarizados con estos procedimientos. Las instrucciones de reconstitución y administración se deben seguir rigurosamente (ver secciones 4.4 y 6.6). Si el producto no se prepara adecuadamente, no se debe administrar.

El contenido de las dos jeringas estériles precargadas debe mezclarse inmediatamente antes de la administración de Eligard trimestral 22,5 mg mediante inyección subcutánea.

Basándonos en datos obtenidos de estudios en animales debe evitarse totalmente la administración intrarterial o intravenosa.

Como ocurre con otros medicamentos que se administran por inyección subcutánea, el lugar de la inyección deberá cambiarse periódicamente.

4.3 Contraindicaciones

Eligard trimestral 22,5 mg está contraindicado en mujeres y pacientes pediátricos.

Hipersensibilidad a la leuprorelina acetato, a otros análogos LHRH o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes que hayan sido sometidos previamente a orquiectomía (como ocurre con otros análogos LHRH, en casos de castración quirúrgica, Eligard trimestral 22,5 mg no da lugar a un descenso adicional de la testosterona sérica).

Como tratamiento único en pacientes con cáncer de próstata con compresión de la médula espinal o evidencia de metástasis espinal (ver también apartado 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Correcta reconstitución: Se han notificado casos de errores en la manipulación que pueden producirse durante cualquier paso del proceso de preparación y que potencialmente podrían dar lugar a una falta de eficacia. Las instrucciones de reconstitución y administración se deben seguir rigurosamente (ver sección 6.6). En los casos en los que se sospeche o se conozca que ha tenido lugar una incorrecta manipulación, se debe monitorizar a los pacientes adecuadamente (ver sección 4.2).

El tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT:
En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT, y en pacientes tratados con medicación concomitante que pueda producir una prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5), el médico debe evaluar la relación beneficio riesgo, incluyendo el riesgo potencial de *Torsade de pointes*, antes de iniciar el tratamiento con Eligard trimestral 22,5 mg.

Enfermedades cardiovasculares: Se ha notificado un aumento del riesgo de sufrir infarto de miocardio, muerte súbita de origen cardíaco y accidente cerebrovascular, asociado al uso de análogos de la GnRH en hombres. El riesgo parece ser bajo, de acuerdo a la razón de probabilidad notificada. Cuando se determina un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata, este riesgo debe evaluarse cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovasculares. Se deben monitorizar los síntomas y signos indicativos de la aparición de una enfermedad cardiovascular en pacientes que reciben análogos GnRH y tratar de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Aumento pasajero de testosterona: Leuprorelina acetato, al igual que otros análogos LHRH, produce un aumento transitorio de las concentraciones séricas de testosterona, dihidrotestosterona y fosfatasa ácida durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas existentes o la aparición de síntomas nuevos, que pueden incluir dolor óseo, neuropatía, hematuria u obstrucción ureteral u obstrucción de la salida vesical (ver apartado 4.8). Estos síntomas generalmente remiten al continuar el tratamiento.

Se debe considerar la administración adicional de un antiandrógeno apropiado comenzando 3 días antes del tratamiento con leuprorelina y continuando durante las dos o tres primeras semanas de tratamiento. Se ha descrito que previene las secuelas de un aumento inicial de la testosterona sérica.

Tras la castración quirúrgica, la administración de Eligard trimestral 22,5 mg no conlleva un descenso adicional en las concentraciones de testosterona sérica en los pacientes varones.

Densidad ósea: En la literatura médica se ha descrito la disminución de la densidad ósea en varones que habían sido orquiectomizados o tratados con análogos LHRH (ver el apartado 4.8).
La terapia antiandrogénica aumenta significativamente el riesgo de fracturas debidas a osteoporosis. Sobre este aspecto sólo se dispone de datos limitados. Se observaron fracturas debidas a osteoporosis en un 5% de los pacientes después de 22 meses de deprivación farmacológica de andrógenos y en un 4% de los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes después de 5 a 10 años de tratamiento. El riesgo de fracturas debidas a osteoporosis es generalmente mayor que el riesgo de fracturas patológicas.
Aparte del déficit prolongado de testosterona, tanto el aumento de la edad como el tabaquismo y el consumo de bebidas alcohólicas, la obesidad y la falta de ejercicio pueden influir en la aparición de osteoporosis.

Apoplejía hipofisaria: Durante la vigilancia post-autorización, raramente se han comunicado casos de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico derivado del infarto de la hipófisis) tras la administración de análogos LHRH, ocurriendo la mayoría dentro de las 2 semanas siguientes a la primera dosis, y algunos dentro de la primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se presentó como cefalea súbita, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental, y algunas veces colapso cardiovascular. Se requiere actuación médica inmediata.

Cambios metabólicos: Se han notificado casos de hiperglucemia y un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en hombres tratados con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La hiperglucemia puede dar lugar al desarrollo de diabetes mellitus o empeoramiento del control glucémico en pacientes diabéticos. En estos pacientes, se debe monitorizar periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y tratar la hiperglucemia o la diabetes de acuerdo con la práctica habitual. Los cambios metabólicos asociados con agonistas de GnRH pueden también incluir hígado graso.

Convulsiones: Se han observado casos post-autorización de convulsiones en pacientes en tratamiento con leuprorelina acetato, con o sin antecedentes de factores de predisposición. Las convulsiones se deben tratar de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Hipertensión intracraneal idiopática: Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) en pacientes tratados con leuprorelina. Los pacientes deben estar al tanto de los signos y síntomas de la hipertensión intracraneal idiopática, incluida la cefalea grave o recurrente, los trastornos visuales y los acúfenos. En caso de hipertensión intracraneal idiopática, debe considerarse la interrupción del tratamiento con leuprorelina.

Reacciones adversas cutáneas graves: Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el tratamiento con leuprorelina. En el momento de la prescripción del medicamento a los pacientes deberán ser advertidos sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves, y controlados estrechamente para detectar reacciones de este tipo. En el caso de manifestarse signos y síntomas que sugieran estas reacciones, deberá suspenderse de inmediato leuprorelina y considerar un tratamiento alternativo (según corresponda).

Otras reacciones: Con el uso de los análogos LHRH se han comunicado casos de obstrucción ureteral y compresión de la médula espinal, que pueden contribuir a la aparición de parálisis con o sin complicaciones mortales. Si aparece compresión de la médula espinal o alteración de la función renal, deberá establecerse el tratamiento específico estandarizado para estas complicaciones.
Los pacientes con metástasis vertebrales y/o cerebrales, así como los pacientes con obstrucción del tracto urinario deberán ser monitorizados estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones medicamentosas con Eligard trimestral 22,5 mg. No se dispone de informes relativos a interacciones de leuprorelina acetato con otros medicamentos.

Debido a que el tratamiento de deprivación androgénica puede producir una prolongación del intervalo QT, el uso concomitante de Eligard trimestral 22,5 mg con medicamentos que producen una prolongación del intervalo QT o de medicamentos capaces de inducir *Torsades de pointes,* tales como antiarrítmicos de clase IA (ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc., deben ser cuidadosamente evaluados (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede puesto que Eligard trimestral 22,5 mg está contraindicado en mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Eligard trimestral 22,5 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
La capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada debido a cansancio, mareos y trastornos de la visión, que pueden ser posibles reacciones adversas del tratamiento o consecuencia de la enfermedad subyacente.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se observan con Eligard trimestral 22,5 mg se deben principalmente a la acción farmacológica específica de leuprorelina acetato, es decir, aumentos y descensos en los niveles de ciertas hormonas. Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia son sofocos, náuseas, malestar general y cansancio, así como irritación local pasajera en el lugar de la inyección. Los sofocos leves o moderados se producen aproximadamente en un 58% de los pacientes.

Lista tabulada de reacciones adversas
Durante los ensayos clínicos con Eligard trimestral 22,5 mg realizados en pacientes con carcinoma de próstata avanzado se comunicaron los siguientes acontecimientos adversos. En función de su frecuencia, los acontecimientos adversos se clasifican como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raros (≥1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios clínicos con Eligard	
Infecciones e infestaciones	
frecuentes	nasofaringitis
poco frecuentes	infección del tracto urinario, infección local de la piel
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
poco frecuentes	empeoramiento de la diabetes mellitus
Trastornos psiquiátricos	
poco frecuentes	sueños anormales, depresión, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
poco frecuentes	mareos, cefalea, hipoestesia, insomnio, trastornos del gusto, trastornos del olfato, vértigo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios clínicos con Eligard	
raras	movimientos involuntarios anormales
no conocida	Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4)
Trastornos cardiacos	
no conocida	prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	
muy frecuentes	sofocos
poco frecuentes	hipertensión, hipotensión
raras	síncope, colapso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
poco frecuentes	rinorrea, disnea
no conocida	enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
frecuentes	náuseas, diarrea, gastroenteritis/colitis
poco frecuentes	estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, vómitos
raras	flatulencia, eructos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
muy frecuentes	equimosis, eritema
frecuentes	prurito, sudores nocturnos
poco frecuentes	sensación de bochorno, aumento de la sudoración
raras	alopecia, erupción cutánea
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) (ver sección 4.4), erupción cutánea tóxica, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
frecuentes	artralgia, dolor de las extremidades, mialgia, rigidez, debilidad
poco frecuentes	dolor lumbar, calambres musculares
Trastornos renales y urinarios	
frecuentes	frecuencia urinaria disminuida, dificultad de micción, disuria, nocturia, oliguria
poco frecuentes	espasmos vesicales, hematuria, aumento de la frecuencia miccional, retención de orina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
frecuentes	sensibilidad mamaria, atrofia testicular, dolor testicular, infertilidad, hipertrofia mamaria, disfunción eréctil, reducción del tamaño del pene
poco frecuentes	ginecomastia, impotencia, trastorno testicular
raras	dolor mamario
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 1: Reacciones adversas en estudios clínicos con Eligard	
muy frecuentes	cansancio, quemazón en el lugar de la inyección, parestesia en el lugar de la inyección
frecuentes	malestar general, dolor en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, escozor en el lugar de la inyección
poco frecuentes	prurito en el lugar de la inyección, induración en la zona de inyección, letargo, dolor, pirexia
raras	ulceración en el lugar de la inyección
muy raras	necrosis en el lugar de la inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
frecuentes	cambios hematológicos, anemia
Exploraciones complementarias	
frecuentes	aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
poco frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de los triglicéridos sanguíneos, prolongación del tiempo de protrombina, aumento de peso

Se han comunicado otros acontecimientos adversos en general con el tratamiento de leuprorelina acetato, entre ellos edema periférico, embolia pulmonar, palpitaciones, mialgia, debilidad muscular, trastornos de la sensibilidad en la piel, escalofríos, erupción cutánea, amnesia y trastornos visuales. Se ha observado atrofia muscular con el uso a largo plazo de productos de esta clase. Raramente se han comunicado casos de infarto de apoplejía hipofisaria preexistente tras la administración de análogos LHRH de larga y corta acción. Se han comunicado casos raros de trombocitopenia y leucopenia. Se han comunicado cambios en la tolerancia a la glucosa.

Se han notificado convulsiones tras la administración de análogos LHRH (ver el apartado 4.4).

Los acontecimientos adversos locales comunicados después de la inyección de Eligard trimestral 22,5 mg son similares a los acontecimientos adversos locales asociados a productos similares de administración mediante inyección subcutánea.

En general, estos acontecimientos adversos localizados después de la inyección subcutánea son leves y se han descrito como de corta duración.

Raramente se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides tras la administración de análogos LHRH.

Cambios en la densidad ósea

En la literatura médica se ha descrito disminución de la densidad ósea en varones que habían sido orquiectomizados o que habían sido tratados con un análogo LHRH. Puede esperarse que el tratamiento prolongado con leuprorelina revele signos crecientes de osteoporosis. En relación con el mayor riesgo de fracturas debidas a osteoporosis (ver el apartado 4.4).

Exacerbación de los signos y síntomas de la enfermedad

El tratamiento con leuprorelina acetato puede dar lugar a una exacerbación de los signos y síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas. En el caso de que afecciones como las metástasis vertebrales y/o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la obstrucción urinaria o la hematuria empeorasen, podrían surgir problemas neurológicos como debilidad y/o parestesia de las extremidades inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Eligard trimestral 22,5 mg no tiene potencial de abuso y la sobredosis deliberada es improbable. No existen informes de que en la práctica clínica se haya producido abuso o sobredosis con leuprorelina acetato, pero en el caso de que se produjese una exposición excesiva se recomienda proceder a una observación y tratamiento sintomático de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la hormona liberadora de Gonadotropina
Código ATC: L02A E02

Leuprorelina acetato es un nonapéptido sintético agonista de la hormona liberadora de gonadotropina natural (GnRH o LHRH) que cuando se administra de forma continua, inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular en los varones. Este efecto es reversible cuando se suspende el tratamiento con este medicamento. Sin embargo, el agonista posee mayor potencia que la hormona natural y el tiempo hasta la recuperación de las concentraciones de testosterona puede variar dependiendo del paciente.

La administración de leuprorelina acetato produce un aumento inicial de las concentraciones circulantes de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), lo que da lugar a un aumento transitorio de los niveles de esteroides gonadales, testosterona y dihidrotestosterona en los varones. La administración continuada de leuprorelina acetato da lugar a una disminución de las cifras de LH y FSH. En los varones, la testosterona se reduce por debajo del nivel de castración (≤ 50 ng/dl). Estas disminuciones se producen entre la tercera y la quinta semana después de iniciarse el tratamiento. Los niveles medios de testosterona a los seis meses, son de 10,1 (±0,7) ng/dl, comparables a los niveles tras una orquiectomía bilateral. Todos los pacientes que recibieron la dosis completa de 22,5 mg de leuprorelina, en el ensayo clínico pivotal, alcanzaron niveles de castración a las cinco semanas; el 99% alcanzó estos niveles el día 28. En la gran mayoría de los pacientes, se observaron niveles de testosterona por debajo de 20 ng/dl, aunque todavía no se ha establecido el completo beneficio de estos niveles bajos. Los niveles de PSA disminuyeron en un 98% pasados seis meses.

Los estudios a largo plazo han demostrado que la continuación del tratamiento mantiene la testosterona por debajo de los niveles de castración durante periodos de hasta siete años, y lo más probable que de forma indefinida.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se hicieron mediciones directas del tamaño del tumor durante el programa del ensayo clínico, pero hubo una respuesta indirecta beneficiosa del tumor, como se ve en la reducción del PSA medio en un 98% para Eligard trimestral 22,5 mg.

En un ensayo clínico en fase III aleatorizado con 970 pacientes incluidos con cáncer de próstata localmente avanzado (principalmente pacientes T2c-T4 con algún T1c a T2b con afectación linfática regional) de los cuales 483 fueron asignados a una supresión androgénica a corto plazo (6 meses) en combinación con radioterapia, y 487 a terapia a largo plazo (3 años), un análisis de no inferioridad comparó el tratamiento hormonal concomitante y adyuvante a corto y largo plazo con agonistas de la GnRH (triptorelina o goserelina). La mortalidad global a 5 años fue del 19,0% y 15,2% en los grupos a corto y largo plazo respectivamente. El Hazard Ratio observado de 1,42 (IC 95,71% unilateral superior de 1,79; o IC 95,71% bilateral: 1,09 - 1,85; p = 0,65 para no inferioridad), demuestra que la combinación de radioterapia con 6 meses de terapia de deprivación androgénica proporciona una supervivencia inferior que radioterapia con 3 años de terapia de deprivación androgénica. La supervivencia global a 5 años del tratamiento a largo y corto plazo muestra una supervivencia del 84,8% y 81,0% respectivamente. La calidad de vida global, usando QLQ-C30, no difirió significativamente entre los dos grupos (p= 0,37). Los resultados están dominados por la población de pacientes con tumores localmente avanzados.

La evidencia de la indicación en carcinoma de próstata localizado de alto riesgo está basada en estudios publicados sobre radioterapia en combinación con los análogos de la GnRH, incluyendo leuprorelina acetato. Se analizaron los datos clínicos de cinco estudios publicados (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, y D'Amico et al., JAMA, 2004), y todos demuestran un beneficio de la combinación de los análogos de la GnRH con radioterapia. En los estudios publicados, no fue posible una clara diferenciación entre las respectivas poblaciones del estudio para las indicaciones de carcinoma de próstata localmente avanzado y carcinoma de próstata localizado de alto riesgo.

Los datos clínicos han demostrado que la radioterapia seguida de 3 años de tratamiento con deprivación androgénica es preferible a radioterapia seguida de 6 meses de tratamiento con deprivación androgénica.
La duración recomendada de la terapia de deprivación androgénica en las guías médicas para pacientes T3-T4 que están recibiendo radioterapia es de 2-3 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: En pacientes con carcinoma de próstata avanzado, las concentraciones medias de leuprorelina sérica después de la inyección inicial se elevan hasta 127 ng/ml a las 4,6 h ($C_{máx}$) después de la inyección. Tras el aumento inicial después de cada inyección (fase de equilibrio estacionario del día 3 al 84 después de cada dosis), las concentraciones séricas se mantienen relativamente constantes (0,2 - 2 ng/ml). No existen pruebas de acumulación durante la administración continuada.

Distribución: El volumen medio de distribución en equilibrio de leuprorelina tras la administración de un bolo intravenoso a voluntarios varones sanos fue de 27 litros. La unión a proteínas plasmáticas humanas *in vitro* osciló entre 43% y 49%.

Eliminación: En voluntarios varones sanos, un bolo de 1 mg de leuprorelina acetato administrado por vía intravenosa reveló que el aclaramiento sistémico medio era de 8,34 l/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas basado en un modelo bicompartimental.

No se han llevado a cabo estudios de excreción con Eligard trimestral 22,5 mg.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se ha realizado ningún estudio de metabolismo con Eligard trimestral 22,5 mg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios preclínicos con leuprorelina acetato revelaron en ambos sexos efectos sobre el sistema reproductor, lo cual era de esperar debido a las conocidas propiedades farmacológicas. Se demostró que estos efectos eran reversibles después de suspender el tratamiento y de un periodo de regeneración apropiado. Leuprorelina acetato no mostró teratogenicidad. Se observó embriotoxicidad/mortalidad en conejos, en línea con los efectos farmacológicos de leuprorelina acetato sobre el sistema reproductor.

Se realizaron estudios de carcinogenia en ratas y ratones durante 24 meses. En ratas, se observó un aumento relacionado con la dosis de apoplejía hipofisaria después de la administración subcutánea, a dosis de 0,6 a 4 mg/kg/día. Este tipo de efecto no se observó en ratones.

Leuprorelina acetato y su producto de administración mensual Eligard mensual 7,5 mg no resultaron mutagénicos en un conjunto de valoraciones *in vivo* e *in vitro.*

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Disolvente (jeringa A): Ácido poli (DL-láctico-co-glicólico) (75:25)
N-metil-pirrolidona

Polvo (jeringa B): Ninguno

6.2 Incompatibilidades

La leuprorelina presente en la jeringa B sólo debe mezclarse con el disolvente en la jeringa A y no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años
Una vez que el producto se ha sacado de la nevera, se puede conservar en el embalaje original a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC) hasta 4 semanas.

Después de abrir la bandeja, el polvo y el disolvente para la solución inyectable se deben reconstituir inmediatamente y administrar al paciente.

Una vez reconstituido: usar inmediatamente, ya que la viscosidad de la solución aumenta con el tiempo.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C); en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Este producto debe estar a temperatura ambiente antes de la inyección. Sacar de la nevera aproximadamente 30 minutos antes de usar. Una vez fuera de la nevera, este producto se puede conservar en su embalaje original a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC) hasta 4 semanas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un sistema de jeringas preconectadas que consta de:

- una jeringa precargada de copolímero de olefina cíclica que contiene el polvo (jeringa B)
- una jeringa precargada de polipropileno que contiene el disolvente (jeringa A)
- un conector con botón de enganche para la jeringa A y B

La jeringa A consta de un émbolo con un extremo de caucho termoplástico. El émbolo de la jeringa B está compuesto de caucho de clorobutilo.

Están disponibles los siguientes tamaños de envase:

- Un estuche que consiste en una bandeja termoformada y una aguja ésteril de calibre 20 insertadas en un soporte de cartón. La bandeja contiene un sistema de jeringa preconectado y una bolsa con desecante.
- Un envase múltiple que contiene 2 estuches de sistema de jeringa preconectado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Espere a que el medicamento alcance la temperatura ambiente sacándolo de la nevera aproximadamente 30 minutos antes de su uso.
Por favor primero prepare al paciente para la inyección, a continuación prepare el medicamento siguiendo las instrucciones indicadas más abajo. Si el medicamento no se prepara utilizando la técnica correcta, no se debe administrar, ya que se puede producir falta de eficacia clínica debido a su incorrecta reconstitución.

Paso 1
En una zona limpia, abra la bandeja retirando el aluminio por la esquina para sacar el contenido. Deseche la bolsa de desecante. Retire el sistema de jeringa preconectado (Figura 1.1) de la bandeja. Abra el paquete de la aguja de seguridad (Figura 1.2) quitando la pestaña de papel**. Nota:** la jeringa A y la jeringa B no deberían estar alineadas todavía.

Figura 1.1
Contenido de la bandeja: sistema de jeringa preconectada

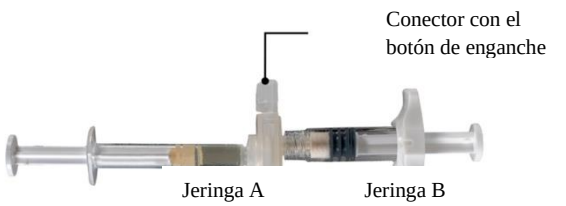


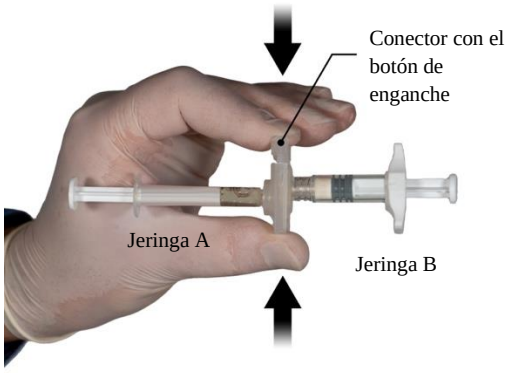
Figura 1.2
Bajo la bandeja: aguja de seguridad y capuchón

Paso 2
Sujete el botón de enganche del conector con el índice y el pulgar y presione (Figura 2) hasta que escuche un chasquido. Las dos jeringas estarán alineadas. No se requiere ninguna orientación en particular del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

sistema de jeringas para activar el conector. No doble el sistema de jeringas (por favor tenga en cuenta que podría salirse parte del medicamento si se desenroscan parcialmente las jeringas).

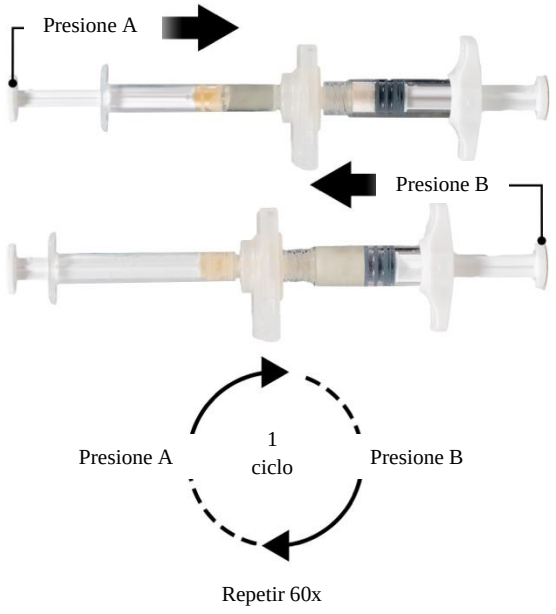
Figura 2



Paso 3

Sostenga las jeringas en posición horizontal, transfiera el contenido líquido de la jeringa A al polvo de acetato de leuprorelina contenido en la jeringa B. Mezcle bien el producto durante 60 ciclos presionando suavemente el contenido de ambas jeringas hacia adelante y hacia atrás entre ambas jeringas (un ciclo es una pulsación del émbolo para la jeringa A y una pulsación del émbolo para la jeringa B) en posición horizontal para obtener una solución homogénea y viscosa (Figura 3). No doble el sistema de jeringas (por favor tenga en cuenta que podría salirse parte del medicamento si se desenroscan parcialmente las jeringas).

Figura 3



Cuando esté minuciosamente mezclada, la solución viscosa tendrá un color dentro de la gama del incoloro al blanco - amarillo pálido (que podría incluir tonos desde el blanco al amarillo pálido).

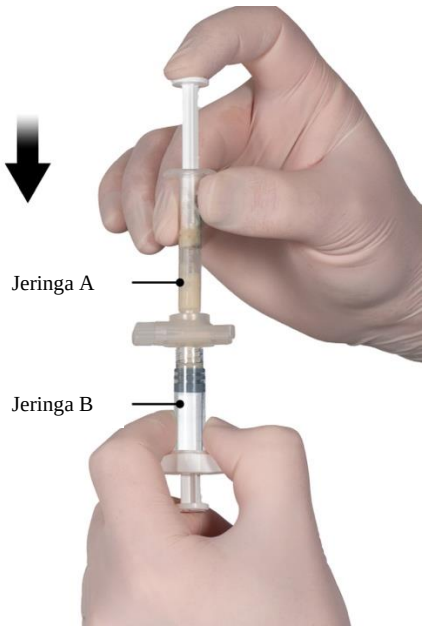
Importante: después de mezclar, continúe con el siguiente paso inmediatamente ya que la viscosidad del producto aumenta con el tiempo. No refrigerar el medicamento una vez reconstituido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Por favor tenga en cuenta: El medicamento debe mezclarse como se describe; agitando NO obtendrá una mezcla adecuada.

Paso 4
Después de haberlo mezclado, sujete las jeringas verticalmente con la jeringa B en la parte inferior. Las jeringas deben permanecer bien acopladas. Transfiera todo el contenido a la jeringa B (jeringa ancha, corta) apretando el émbolo de la jeringa A y retrayendo ligeramente el émbolo de la jeringa B (Figura 4).

Figura 4

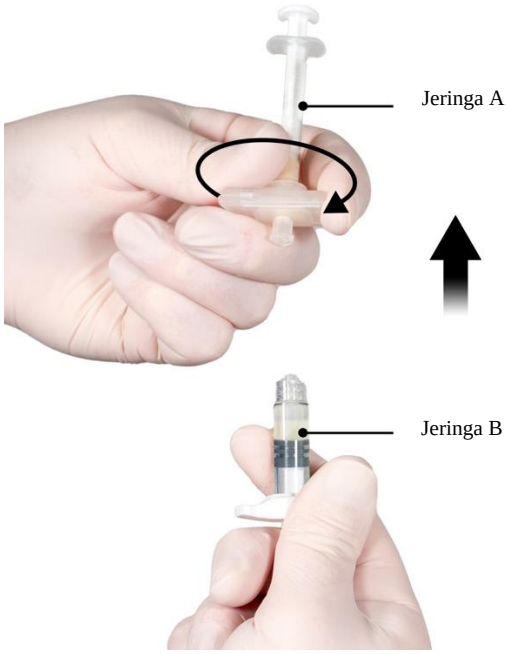


Paso 5
Mientras se asegura que el émbolo de la jeringa A está completamente presionado hacia abajo, sujete el conector y desenrósquelo de la jeringa B. La jeringa A permancerá unida al conector (Figura 5). Asegúrese que no se sale el contenido ya que si no la aguja no se ajustará adecuadamente cuando se acople.

Por favor tenga en cuenta: En la preparación puede quedar una burbuja de aire grande o varias pequeñas - esto es aceptable. **¡Por favor no purgue las burbujas de aire de la jeringa B en este momento, ya que se perdería medicamento!**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Figura 5



Paso 6

- Mantenga la jeringa B en posición vertical y mantenga hacia atrás el émbolo blanco para evitar que se pierda medicamento.
- Fije la aguja de seguridad a la jeringa B sujetando la jeringa B y girando suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj, aproximadamente tres cuartos de giro, hasta que la aguja quede fijada (Figura 6).

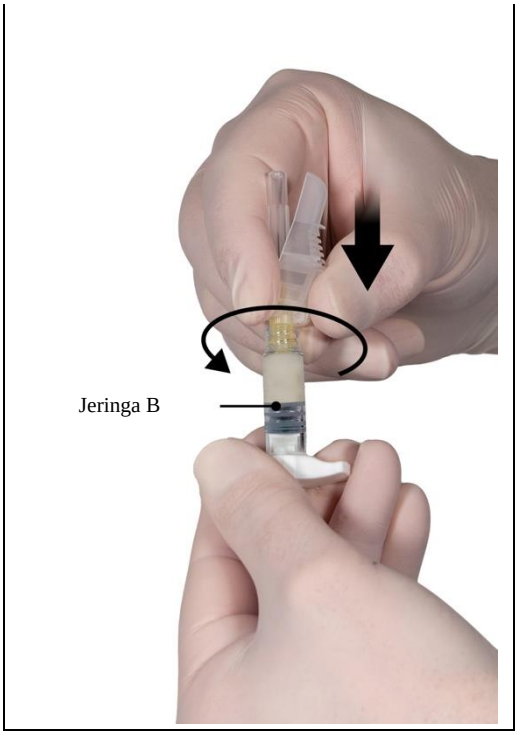
No apriete en exceso, ya que se podría agrietar el cono de la aguja y salirse el medicamento durante la inyección. El capuchón de seguridad también puede dañarse si la aguja se enrosca con demasiada fuerza.

No se debe utilizar el medicamento, si el cono de la aguja se agrieta, presenta daños o se sale el contenido. La aguja dañada no se debe sustituir/reemplazar, y el medicamento no se debe inyectar. Todos los elementos del dispositivo de administración se deben desechar de forma segura.

Si el cono de la aguja resulta dañado, se debe reemplazar el medicamento por otro nuevo.

Figura 6

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

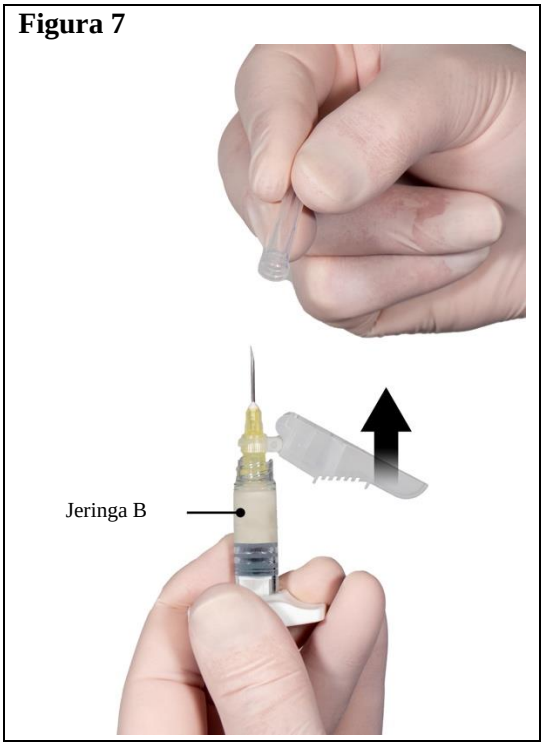


Paso 7

Inmediatamente antes de la administración, aleje de la aguja la cubierta de seguridad y quite el capuchón protector de la aguja (Figura 7).

Importante: No manipule el mecanismo de la aguja de seguridad antes de la administración. Si la aguja parece estar dañada o tiene fugas, el producto NO se debe usar. La aguja dañada NO se debe reemplazar y el medicamento NO debe ser inyectado. En caso de daños en la aguja, utilice otro kit de ELIGARD.

Figura 7



Paso 8

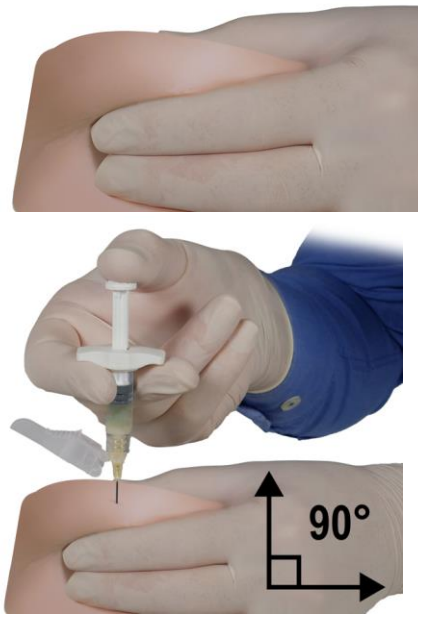
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antes de la administración, purgue cualquier burbuja grande de aire de la jeringa B. Administre el medicamento por vía subcutánea mientras mantiene la cubierta de seguridad alejada de la aguja.

Procedimiento de administración:

- Seleccione un sitio de inyección en el abdomen, la parte superior de las nalgas u otro lugar con cantidades adecuadas de tejido subcutáneo que no tenga exceso de pigmento, nódulos, lesiones o vello y que no haya sido utilizado recientemente.
- Limpie el área del lugar de la inyección con una toallita con alcohol (no incluida).
- Usando el pulgar y el índice, pellizque y junte el área de piel alrededor del sitio de la inyección.
- Usando su mano dominante, inserte la aguja rápidamente en un ángulo de 90° con respecto a la superficie de la piel. La profundidad de penetración dependerá de la cantidad y amplitud del tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Después de insertar la aguja, suelte la piel.
- Inyecte el medicamento empujando de manera lenta y constante y presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía. Asegúrese de inyectar la cantidad total del medicamento de la jeringa B antes de retirar la aguja.
- Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción mientras mantiene la presión sobre el émbolo.

Figura 8



Paso 9

Después de la inyección bloquee el mecanismo de seguridad usando cualquiera de los métodos de activación mencionados a continuación.

1. **Cierre sobre una superficie plana**

Presione la cubierta de seguridad con el deslizador hacia abajo, contra una superficie plana (Figura 9a) para cubrir la aguja y bloquear la cubierta.
Verifique la posición de bloqueo mediante un “click” audible y táctil. La posición de bloqueo cubrirá completamente la punta de la aguja.

2. **Cierre con su pulgar**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poniendo su pulgar sobre la cubierta de seguridad (Figura 9b), cubra la punta de la aguja y bloquee la cubierta.
Verifique la posición de bloqueo mediante un “click” audible y táctil. La posición de bloqueo cubrirá completamente la punta de la aguja.

Figura 9a
Cierre sobre una superficie plana

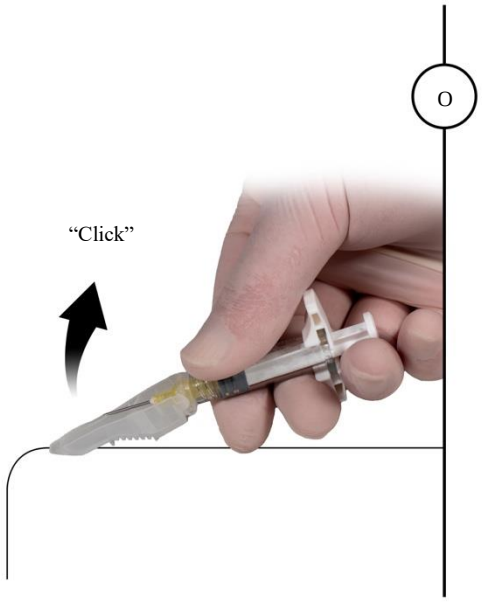


Figura 9b
Cierre con su pulgar

Una vez bloqueada la cubierta de seguridad, deseche inmediatamente la aguja y la jeringa en un contenedor autorizado para objetos punzantes.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1
20148 Milán
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.627

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/Febrero/2005
Fecha de la última renovación: 20/Diciembre/2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios