

Lutrate® Trimestral

Leuporelina acetato

Pólvo y disolvente para suspensión inyectable

de Liberación Prolongada

Suspensión extemporánea para inyectable IM 22,5 mg

Venta Bajo Receta INDUSTRIA ESPAÑOLA

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Forma cualitativa:	
Acetato de leuporelina	22,5 mg
(equivalente a 21,43 mg de leuporelina base)	25,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	3,8 mg
Polisorbato 80	88,4 mg
Manitol	174,4-214,4 mg
Ácido Poliláctico (PLA)	1,0 mg
Citrato de Trietil	7,6-13,2 mg

Caja Jeringa prellenada de disolvente contiene:	
Manitol	16,0 mg
Hidróxido de sodio c.s.p pH	5,0-7,0
Ácido Clorhídrico diluido c.s.p pH	5,0-7,0
Agua para inyectable c.s.p.	2,0 ml

1 ml de suspensión reconstituida contiene 11,25 mg de acetato de leuporelina. Cada vial contiene de 1,6 a 2,7 mg (< 1 mmol) de sodio (como carboximetilcelulosa de sodio).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico. Potente inhibidor de la secreción de gonadotrofinas. Código CAtc: L02AE02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Lutrate® Trimestral 22,5 mg está indicado para el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado hormono dependiente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

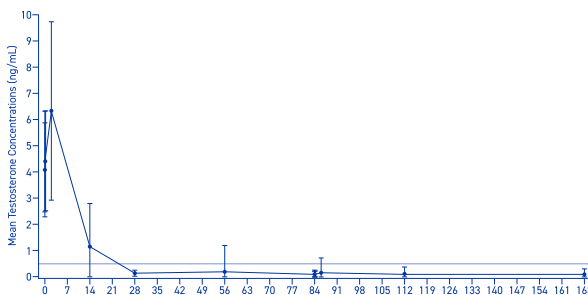
Grupos farmacológicos: Terapia endocrina. Hormonas y sustancias relacionadas. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. El nombre químico del acetato de leuporelina es 5-oxo- α -proliil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tyrosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-proliil-etilamida. El acetato de leuporelina es inactivo cuando se administra por vía oral a causa de su baja permeabilidad de la mucosa y una casi completa inactivación por enzimas proteolíticas intestinales. El acetato de leuporelina tiene un potente efecto agonista de la LHRH cuando se administra durante el tratamiento a corto plazo e intermitente; no obstante, cuando se administra a forma continua y no pulsátil, los análogos de la LHRH inducen inhibición de la secreción de gonadotropinas y supresión de la esteroideogénesis testicular.

Con la unión a los receptores de LHRH hipofisarios, el acetato de leuporelina provoca un aumento inicial de los niveles circulantes de hormona Luteinizante (LH) y hormona folículoestimulante (FSH), causando un aumento agudo de los niveles de testosterona y dihidrotestosterona. Sin embargo, en un plazo de cinco a ocho días tras su administración, los análogos de la LHRH producen la desensibilización del complejo del receptor de LHRH y/o la regulación negativa de la hipófisis anterior. A causa del menor número de receptores en la superficie celular, la estimulación celular se reduce y se segrega una menor cantidad de gonadotropinas. Finalmente, tras varias semanas de tratamiento con el agonista de la LHRH, la secreción de LH y FSH se suprime por completo. Como consecuencia de ello, las células de Leydig de los testículos dejan de producir testosterona, y la concentración sérica de testosterona disminuye hasta niveles de castración (menos de 0,5 ng/ml) en un plazo de dos a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento.

En un estudio clínico abierto, multicéntrico y de dosis múltiple con Lutrate® Trimestral 22,5 mg, se reclutó a 163 pacientes con cáncer de próstata. El objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de Lutrate® Trimestral 22,5 mg cuando se administra a pacientes con cáncer de próstata que podrían beneficiarse de la terapia de privación de andrógenos. Lutrate® Trimestral 22,5 mg se administró por vía intramuscular en 2 dosis con un intervalo de 3 meses. Los niveles de testosterona se analizaron en diferentes días durante 168 días. El muestreo de testosterona se realizó en los días 0 (1 y 4 horas), 2, 14, 28, 56, 84 pre-dosis, 84 (1 y 4 horas), 86, 112 y 148. El criterio de valoración principal se definió como valores de testosterona $\leq$ 0,5 ng/ml y sin datos incompletos en los días 28, 84 y 168. El paciente se clasificó como fallido, salvo que la falta de datos se debiera a un acontecimiento como la muerte sin relación al estudio del medicamento. Específicamente, si en cualquiera de los días clave (28, 84 y 168) había una falta de datos debido a un AA relacionado con el estudio del fármaco, el paciente era clasificado como fallido.

Después de la primera administración los niveles medios de testosterona aumentaron de niveles basales (4,09 $\pm$ 1,79 ng/ml) a un nivel pico (Cmax) de 6,33 $\pm$ 3,40 ng/ml a segundo día. Después de alcanzar su valor máximo, los niveles de testosterona cayeron y un 96,8% (157/161) de los pacientes evaluables alcanzaron la castración médica en el día 28 (definido como los niveles de testosterona inferiores a 0,5 ng/mL). Además, en este momento, un 77,0% de los pacientes alcanzaron un criterio más exigente en los niveles de testosterona $\leq$ 0,2 ng/mL (Figura 1). En el día 168, un 99,4% de los pacientes evaluables (150/151) presentaron niveles de testosterona por debajo de 0,5 ng/mL y un 90,7% por debajo de $\leq$ 0,2 ng/mL). Teniendo en cuenta el criterio primario de valoración descrito anteriormente el porcentaje de pacientes que mantuvieron la castración durante el estudio fue del 98,1% (158/161).

Figura 1. Media $\pm$ DE de la concentración plasmática de testosterona durante el tratamiento con 2 inyecciones L.M. secuenciales de Lutrate® Trimestral 22,5 mg con un intervalo de 3 meses.



Los resultados del análisis de sensibilidad llevado a cabo considerando escapes de testosterona y datos incompletos como pacientes fallidos, mostraron tasas de castración de alrededor de un 92% a cada punto clave (día 28: 97,5% (157/161); día 56: 93,2% (150/161); día 84 pre-dosis: 94,7% (156/161); día 84 hora post-dosis: 91,9% (148/161); día 84 4 horas post-dosis: 91,9% (148/161); día 86, 93,8% (151/161); día 112, 92,5% (149/161) y día 148, 93,2% (150/161). La frecuencia de escapes justo después de la segunda administración fue del 6,8% (117/161) y la frecuencia de escapes fue del 6,2% (107/161). Ninguno de los escapes transitorios estuvo asociado al aumento de LH, síntomas clínicos o incremento de PSA.

No se comunicaron efectos adversos relacionados con el tratamiento que fuesen clínicamente indicativos de un pico en los niveles de testosterona (retención urinaria, compresión de la médula espinal o exacerbación del dolor óseo) en ninguno de los pacientes en los que se registró un escape en los niveles de testosterona. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyen la determinación de las concentraciones séricas de LH, FSH y PSA. En el día 14 después de

la primera inyección con Lutrate® Trimestral 22,5 las concentraciones séricas medias de LH y FSH habían descendido por debajo de las concentraciones basales. Las concentraciones permanecieron por debajo de los niveles basales desde el día 28 hasta el fin del estudio. Durante el tratamiento, las concentraciones séricas medias de PSA se redujeron gradualmente (primer mes) y luego permanecieron por debajo del nivel basal de forma constante hasta el fin del estudio. No obstante, como era de esperar, se observó una amplia variación interindividual en las concentraciones de PSA durante todo el estudio.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de 2 inyecciones de Lutrate® Trimestral 22,5 mg con un intervalo de 3 meses en una muestra de pacientes con cáncer de próstata (N=30), la máxima concentración plasmática de acetato de leuporelina fue similar en los 2 ciclos. Después de la primera administración (días 0-84), la Cmax fue de 6,47 $\pm$ 18,008 ng/mL. La media de tiempo hasta alcanzar la C_{max} (T_{max}) fue de 0,07 días, correspondiente a 1,68h (intervalo 1,008 – 4,008h).

Distribución
No se han realizado estudios de distribución con Lutrate® Trimestral 22,5 mg. No obstante, en voluntarios varones sanos, el volumen de distribución medio en estado estacionario de acetato de leuporelina tras la administración de una dosis en bolus intramuscular (1x) de 1,0 mg fue de 27 L. La unión a proteínas plasmáticas *in vivo* osciló entre el 43% y el 49%.

Eliminación

No se han realizado estudios de eliminación del fármaco con Lutrate® Trimestral 22,5 mg. Se espera que la leuporelina se metabolice en pequeños péptidos inactivos que pueden ser eliminados a través de las vías normales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad realizados con acetato leuporelina. En voluntarios varones sanos, un bolo de 1,0 mg de acetato de leuporelina administrado por vía intravenosa puso de manifiesto que el aclaramiento sistémico medio era de 7,6 L/h, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas según un modelo biocompartimental.

Tras la administración de acetato de leuporelina a 3 pacientes, menos del 5% de la dosis se recuperó en forma de compuesto original y metabolito M4 en la orina. **Poblabones especiales**
Insuficiencia hepática/renal
No ha determinado la farmacocinética del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos respecto a los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad realizados con acetato leuporelina. Como cabe esperar por sus propiedades farmacológicas conocidas, los estudios preclínicos demostraron efectos sobre el sistema reproductor, que fueron reversibles. En los estudios de toxicidad para la reproducción, el acetato de leuporelina no mostró teratogenicidad. No observó efectos embriocidales/letalidad en conejos. Los estudios de carcinogenicidad realizados en ratas con administración subcutánea de acetato de leuporelina (0,6-4 mg/kg/día) demostraron un aumento relacionado con la dosis de los adenomas hipofisarios. Además se observó un aumento significativo pero no estadísticamente significativo de los adenomas pituitarios en machos y en hembras y de adenomas celulares intestinales testiculares en machos. La mayor incidencia se observó en el grupo de dosis baja. La administración de acetato de leuporelina provocó la inhibición del crecimiento de ciertos tumores dependientes de hormonas (tumores prostáticos en ratas macho Noble y dunings tumores mamarios inducidos por DMBA en ratas hembras). No se observaron tales efectos en los estudios de carcinogenicidad realizados en ratones. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Lutrate® Trimestral 22,5 mg. Los estudios con acetato de leuporelina demostraron que el producto no era mutágeno en una serie de ensayos *in vitro* e *in vivo*. No se han realizado estudios de mutagenicidad con Lutrate® Trimestral 22,5 mg.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis habitual recomendada de Lutrate® Trimestral 22,5 mg es de 22,5 mg en forma de una inyección administrada como una única inyección intramuscular cada tres meses.

Lutrate® Trimestral 22,5 mg debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario que cuente con la experiencia adecuada para monitorizar la respuesta al tratamiento. La dosis de Lutrate® Trimestral 22,5 mg que permite la liberación continua de acetato de leuporelina durante tres meses está incorporada a una formulación de liberación prolongada. El polvo para suspensión debe reconstituirse y administrarse en forma de inyección intramuscular cada tres meses. No debe administrarse por vía intravenosa o intratecal. El vial de polvo de microesferas de Lutrate® Trimestral 22,5 mg debe reconstituirse inmediatamente antes de su administración mediante inyección intramuscular. Como otros medicamentos que se administran de forma regular mediante inyección, el lugar de la inyección debe variar periódicamente. El tratamiento de testosterona se realizó en los días 0 (1 y 4 horas), 2, 14, 28, 56, 84 pre-dosis, 84 (1 y 4 horas), 86, 112 y 148. El criterio de valoración principal se definió como valores de testosterona $\leq$ 0,5 ng/ml y sin datos incompletos en los días 28, 84 y 168. Para cada paciente, si los niveles de testosterona eran superiores a 0,5ng/ml o si había datos incompletos en los días clave (28, 84 y 168), el paciente se clasificó como fallido, salvo que la falta de datos se debiera a un acontecimiento como la muerte sin relación al estudio del medicamento. Específicamente, si en cualquiera de los días clave (28, 84 y 168) había una falta de datos debido a un AA relacionado con el estudio del fármaco, el paciente era clasificado como fallido.

Después de la primera administración los niveles medios de testosterona aumentaron de niveles basales (4,09 $\pm$ 1,79 ng/ml) a un nivel pico (Cmax) de 6,33 $\pm$ 3,40 ng/ml a segundo día. Después de alcanzar su valor máximo, los niveles de testosterona cayeron y un 96,8% (157/161) de los pacientes evaluables alcanzaron la castración médica en el día 28 (definido como los niveles de testosterona inferiores a 0,5 ng/mL). Además, en este momento, un 77,0% de los pacientes alcanzaron un criterio más exigente en los niveles de testosterona $\leq$ 0,2 ng/mL (Figura 1). En el día 168, un 99,4% de los pacientes evaluables (150/151) presentaron niveles de testosterona por debajo de 0,5 ng/mL y un 90,7% por debajo de $\leq$ 0,2 ng/mL). Teniendo en cuenta el criterio primario de valoración descrito anteriormente el porcentaje de pacientes que mantuvieron la castración durante el estudio fue del 98,1% (158/161).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Lutrate® Trimestral 22,5 mg se administra en forma de inyecciones intramusculares trimestrales.

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

Poblabón pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lutrate® Trimestral 22,5 mg en pacientes pediátricos. Por tanto, el uso de Lutrate® Trimestral 22,5 mg no está recomendado en niños o adolescentes hasta que se disponga de datos de eficacia y seguridad.

Insuficiencia renal/hepática

No se ha determinado la farmacocinética de Lutrate® Trimestral 22,5 mg en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Ansianos

En el ensayo clínico Lutrate® Trimestral 22,5 mg, la media de edad de los pacientes estudiados fue de 71,04 $\pm$ 0,2 años. Por tanto, la ficha técnica refleja la farmacocinética, eficacia y seguridad de Lutrate® Trimestral 22,5 mg en esta población.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Lutrate® Trimestral 22,5 mg debe administrarse únicamente por vía intramuscular. No obstante, los productos de liberación prolongada e hipodérmica prolongada realiazados por vía subcutánea, el paciente deberá ser estrechamente monitorizado puesto que no hay datos disponibles sobre la administración de Lutrate® Trimestral 22,5 mg por otras vías aparte de la vía intramuscular.

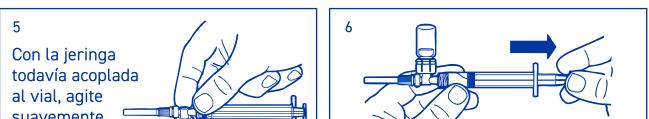
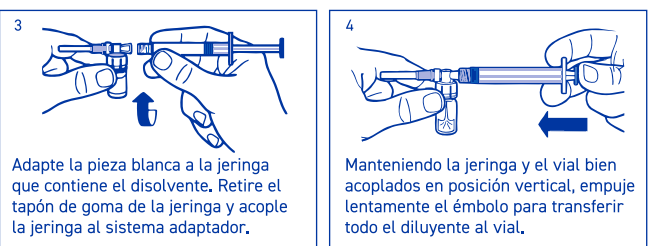
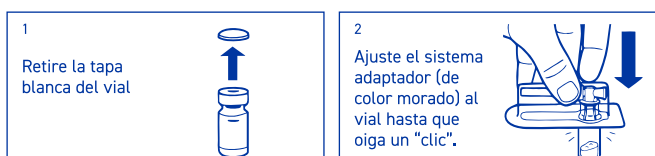
INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN

El vial de Lutrate® Trimestral 22,5 mg deberá ser reconstituido inmediatamente antes de la administración por vía intramuscular. Asegúrese de que se sigue un método aseptico.

La solución reconstituida es una suspensión lechosa de color blanco.

No puede utilizarse otro disolvente para la reconstitución de Lutrate® Trimestral 22,5 mg.

Reconstituir Lutrate® Trimestral 22,5 mg conforme a las siguientes instrucciones:



Parte del producto puede acumularse o depositarse en la pared del vial. Esto se considera normal. Durante el desarrollo del producto, el vial se llena con exceso de producto para garantizar que se administra una dosis final de 22,5 mg de acetato de leuporelina. El producto está diseñado para administrar una única inyección. El producto restante debe desecharse. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (LHRH) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Se han observado reacciones analélgicas a la LHRH sintética o a análogos agonistas de la LHRH en la literatura médica.
Orquectomía previa.

Lutrate® Trimestral 22,5 mg no debe utilizarse como tratamiento único en pacientes con cáncer de próstata e indicios de compresión espinal o metástasis medular. Lutrate® Trimestral 22,5 mg no está indicado para uso en mujeres.
Lutrate® Trimestral 22,5 mg no está indicado para uso en pacientes pediátricos

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Al inicio del tratamiento con Lutrate® Trimestral 22,5 mg, como sucede durante el tratamiento con otros agonistas de la LHRH, puede producirse un aumento pasajero de los niveles de testosterona. En algunos casos, este aumento puede estar asociado a un empeoramiento o exacerbación del crecimiento del tumor, que provoca un agravamiento temporal de los síntomas del cáncer de próstata. Estos síntomas generalmente incluyen: dolor óseo, aumento temporal de la testosterona (hormona de crecimiento), sofocos, dolor óseo, trastornos del sistema nervioso (incluyendo depresión) u obstrucciones urinarias.
El tratamiento de testosterona se realizó en los días 0 (1 y 4 horas), 2, 14, 28, 56, 84 pre-dosis, 84 (1 y 4 horas), 86, 112 y 148. El criterio de valoración principal se definió como valores de testosterona $\leq$ 0,5 ng/ml y sin datos incompletos en los días 28, 84 y 168. Para cada paciente, si los niveles de testosterona eran superiores a 0,5ng/ml o si había datos incompletos en los días clave (28, 84 y 168), el paciente se clasificó como fallido, salvo que la falta de datos se debiera a un acontecimiento como la muerte sin relación al estudio del medicamento. Específicamente, si en cualquiera de los días clave (28, 84 y 168) había una falta de datos debido a un AA relacionado con el estudio del fármaco, el paciente era clasificado como fallido.

La respuesta al tratamiento con Lutrate® Trimestral 22,5 mg debe supervisarse analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA). Los estudios clínicos han demostrado que los niveles de testosterona no controlados con Lutrate® Trimestral 22,5 mg pueden ser estrechamente monitorizados y no se les debe volver a administrar Lutrate® Trimestral 22,5 mg. En pacientes tratados con acetato de leuporelina, se han observado casos aislados de obstrucción uretral (con o sin hematuria) y compresión medular o lesiones vertebrales. El tratamiento de testosterona se realizó en los días 0 (1 y 4 horas), 2, 14, 28, 56, 84 pre-dosis, 84 (1 y 4 horas), 86, 112 y 148. El criterio de valoración principal se definió como valores de testosterona $\leq$ 0,5 ng/ml y sin datos incompletos en los días 28, 84 y 168. Para cada paciente, si los niveles de testosterona eran superiores a 0,5ng/ml o si había datos incompletos en los días clave (28, 84 y 168), el paciente se clasificó como fallido, salvo que la falta de datos se debiera a un acontecimiento como la muerte sin relación al estudio del medicamento. Específicamente, si en cualquiera de los días clave (28, 84 y 168) había una falta de datos debido a un AA relacionado con el estudio del fármaco, el paciente era clasificado como fallido.

La respuesta al tratamiento con Lutrate® Trimestral 22,5 mg debe supervisarse analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA). Los estudios clínicos han demostrado que los niveles de testosterona no controlados con Lutrate® Trimestral 22,5 mg pueden ser estrechamente monitorizados y no se les debe volver a administrar Lutrate® Trimestral 22,5 mg. En pacientes tratados con acetato de leuporelina, se han observado casos aislados de obstrucción uretral (con o sin hematuria) y compresión medular o lesiones vertebrales. El tratamiento de testosterona se realizó en los días 0 (1 y 4 horas), 2, 14, 28, 56, 84 pre-dosis, 84 (1 y 4 horas), 86, 112 y 148. El criterio de valoración principal se definió como valores de testosterona $\leq$ 0,5 ng/ml y sin datos incompletos en los días 28, 84 y 168. Para cada paciente, si los niveles de testosterona eran superiores a 0,5ng/ml o si había datos incompletos en los días clave (28, 84 y 168), el paciente se clasificó como fallido, salvo que la falta de datos se debiera a un acontecimiento como la muerte sin relación al estudio del medicamento. Específicamente, si en cualquiera de los días clave (28, 84 y 168) había una falta de datos debido a un AA relacionado con el estudio del fármaco, el paciente era clasificado como fallido.

La respuesta a un paciente no es óptima, es aconsejable confirmar que los niveles séricos de testosterona han alcanzado o se mantienen a niveles de castración. En ocasiones pueden producirse elevaciones pasajeras del nivel de fosfatasa ácida al inicio del período de tratamiento, si bien generalmente este nivel retorna a los valores normales o casi normales en la cuarta semana de tratamiento.

Si se producen complicaciones urológicas/neurológicas, éstas deberán tratarse con medidas específicas apropiadas.

Existe riesgo alto de incidencia de depresión (que puede ser severa) en pacientes que reciben tratamiento con agonistas de la GnRH como el acetato de leuporelina. Los pacientes deben ser informados al respecto y ser tratados adecuadamente si los síntomas aparecen.

En la literatura médica se ha descrito reducción de la densidad ósea en varones que se habían sometido a orquiectomía o que habían recibido tratamiento con un agonista de la LHRH. La adición de tratamiento antiandrogénico a la pauta de tratamiento reduce la pérdida ósea, pero aumenta el riesgo de reacciones adversas tales como problemas de coagulación y edema. Si se emplea un antiandrógeno durante un período prolongado, deberá prestarse la atención debida a las contraindicaciones y precauciones asociadas a su uso prolongado. Los pacientes con riesgo de padecer osteoporosis o con antecedentes clínicos de este trastorno deberán ser tratados cuidadosamente, y serán estrechamente supervisados durante el tratamiento con acetato de leuporelina.

Se ha descrito disfunción hepática e ictericia con elevación de las enzimas hepáticas con el uso de acetato de leuporelina. Por lo tanto, se realizará una observación minuciosa y se adoptarán las medidas adecuadas que sean necesarias.

La respuesta al tratamiento con Lutrate® Trimestral 22,5 mg deberá controlarse mediante parámetros clínicos y analizando periódicamente los niveles séricos de testosterona y PSA.

Los pacientes pueden experimentar cambios metabólicos (por ejemplo, intolerancia a la glucosa o empeoramiento de la diabetes existente, hiponatremia, hipocalcemia) o trastornos cardiovasculares. Tal como cabe esperar en este tipo de medicamento, puede aparecer diabetes o empeoramiento de la diabetes existente. Por tanto, los pacientes diabéticos pueden necesitar de una monitorización más frecuente de los niveles sanguíneos de glucosa durante el tratamiento con Lutrate® Trimestral 22,5 mg. Los pacientes con elevado riesgo de enfermedad metabólica o cardiovascular deberán ser evaluados cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento, y se les someterá a un control adecuado durante el tratamiento de privación de andrógenos. El tratamiento con acetato de leuporelina causa la supresión del sistema hipófiso-gonadal. Los resultados de las pruebas diagnósticas de la función gonadal e hipofisiaria pueden ser anómalas durante y después del tratamiento con acetato de leuporelina pueden verse afectados.

Se ha descrito un aumento del tiempo de protrombina en pacientes en tratamiento con acetato de leuporelina. El acetato de leuporelina debe usarse con precaución en pacientes con trastornos conocidos de coagulación, trombocitopenia o en tratamiento con anticoagulantes. Se han descrito convulsiones con la administración de acetato de leuporelina. Estos casos se han observado en pacientes con antecedentes de convulsiones, epilepsia, trastornos cardiovasculares, anomalías o tumores del sistema nervioso central, y en pacientes en tratamiento con medicamentos concomitantes que se han asociado a convulsiones, tales como bupropión o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se han descrito convulsiones en ausencia de los trastornos mencionados arriba.

El acetato de leuporelina debe utilizarse con precaución en presencia de enfermedad cardiovascular (incluida insuficiencia cardíaca congestiva), tromboembolia, edema, depresión y apoplejía hipofisiaria. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial. Básicamente está libre de sodio.

EL TRATAMIENTO DE DEPRIVACIÓN ANDRÓGENICA PUEDE PROLONGAR EL INTERVALO QT

En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de la prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el

intervalo QT, los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade de Pointes antes de iniciar el tratamiento con Lutrate® Trimestral 22,5 mg.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacción farmacológica basados en la farmacocinética con acetato de leuporelina. No obstante, dado que se trata de un péptido que es degradado principalmente por peptidasas y por enzimas del citocromo P-450 como han demostrado estudios específicos, y dado que el fármaco solo se usa a proteínas plasmáticas en un 46%, no cabe esperar interacciones farmacocinéticas.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Lutrate® Trimestral 22,5 mg con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramidol) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilina), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc ya que el tratamiento de privación andrónica también puede prolongar el intervalo QT.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Lutrate® Trimestral 22,5 mg no está indicado para uso en mujeres embarazadas.

La inyección de acetato de leuporelina puede causar daños fatales cuando se administra a mujeres embarazadas.

Por tanto, existe la posibilidad de aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo.

Lactancia

Lutrate® Trimestral 22,5 mg no debe usarse en mujeres lactantes.

Fertilidad

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva.

Tras la administración de acetato de leuporelina a 3 pacientes, menos del 5% de la dosis se recuperó en forma de compuesto original y metabolito M4 en la orina. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS**
No se han realizado estudios específicos de los efectos de Lutrate® Trimestral 22,5 mg en relación a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse alterada a causa de alteraciones visuales y mareos.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad de Lutrate® Trimestral 22,5 mg se basa en los resultados de un ensayo clínico de Fase III en el que pacientes con cáncer de próstata recibieron tratamiento con dos dosis secuenciales intramusculares de Lutrate® Trimestral 22,5 mg con un intervalo de 3 meses y fueron sometidos a seguimiento durante un total de 6 meses. La mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento descrito fueron los acontecimientos habituales asociados a la acción farmacológica del acetato de leuporelina y asociados al tratamiento de supresión de testosterona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Lutrate® Trimestral 22,5 mg son sofocos (acoloramiento), astenia, fatiga, hiperhidrosis, dolor óseo, náuseas, vómitos, prurito, generalizado (picazón) y molestias en los ojos.

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en investigaciones clínicas según la clasificación por órganos y sistemas, y en orden de incidencia decreciente (1/1000 a < 1/100; frecuentes: $\geq$ 1/100 a < 1/10, poco frecuentes: 1/1.000 a < 1/100; raras: $\geq$ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raras: $\geq$ 1/10.000).

Tabla 1. Número y frecuencia de RAF durante el tratamiento con Lutrate® Trimestral 22,5 mg.

Categoría
Clasificación por órganos y sistemas
Frecuencia: Trémulo preferente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuencia: Apetito disminuido.
Poco frecuentes: Hipercolesterolemia.
Trastornos psiquiátricos
Frecuencia: Insomnio, Líbido disminuido. Uso a largo plazo: Cambios del estado de ánimo, depresión.
Poco frecuentes: Trastorno del sueño, trastorno emocional, ansiedad, reacción de ira.
Uso a corto plazo: Cambios del estado de ánimo, depresión.
Trastornos del sistema nervioso
Frecuencia: Mareo.
Poco frecuentes: Hiperacusia, hormigueo, cefalea, letargia.
Trastornos oculares
Poco frecuentes: Visión borrosa.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuencia: Pnea.
No conocida: Neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial.
Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: Acúfenos.
Trastornos vasculares
Muy frecuentes: Acoloramiento.
Frecuencia: Rubefacción.
Trastornos gastrointestinales
Frecuencia: Náuseas, diarrea.
Poco frecuentes