

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Procrin Semestral 30 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada con polvo para suspensión inyectable contiene 30 mg de acetato de leuprorelina, equivalente a 28,58 mg de leuprorelina:

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable en jeringa precargada.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Procrin Semestral está indicado en el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata avanzado hormonodependiente.

Procrin semestral también está indicado para el tratamiento del carcinoma de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormonodependiente en combinación con radioterapia. Ver sección 5.1.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Cáncer de próstata:

La dosis recomendada de Procrin Semestral es de 30 mg administrados en una única inyección subcutánea cada seis meses.

Procrin Semestral debe ser administrado únicamente en aquellos pacientes que han sido tratados previamente con análogos de GnRH o LH-RH y/o antiandrógenos (ver sección 5.1)

Procrin Semestral debe ser administrado bajo supervisión médica.

El lugar de administración de las inyecciones debe cambiarse periódicamente.

El tratamiento no se debe suspender al observar una remisión o mejora de la respuesta terapéutica.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que no se han castrado quirúrgicamente, que reciben un agonista de la GnRH, como leuprorelina, y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica o un inhibidor de la función del receptor androgénico, se puede continuar el tratamiento con el agonista de la GnRH.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones actuales.

Población pediátrica

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

Ajuste de la dosis en poblaciones de pacientes específicas

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

Forma de administración

Procrin Semestral solo se debe preparar, reconstituir y administrar por profesionales sanitarios que estén familiarizados con estos procedimientos.

1. Para preparar la inyección, atornillar el émbolo blanco dentro de la parte final del tapón hasta que este último empiece a girar.
2. Sostenga la jeringa verticalmente. Libere el diluyente empujando lentamente (6 a 8 segundos) el émbolo hasta que la parte inicial del tapón llegue a la línea azul en la mitad del cilindro de la jeringa.
3. Mantenga la jeringa verticalmente. Sutilmente mezcle las microesferas (partículas) completamente, hasta formar una suspensión uniforme. La suspensión será lechosa.
4. Mantenga la jeringa verticalmente. Avance el émbolo para sacar el aire de la jeringa.
5. Inyecte el contenido total de la jeringa, o subcutáneamente, una vez se ha reconstituido el acetato de leuprorelina debe ser mezclado y usado inmediatamente.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

En pacientes que hayan sido sometidos previamente a orquiectomía.

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

El acetato de leuprorelina no debe administrarse a pacientes pediátricos.

Se han descrito casos aislados de anafilaxia con la formulación Mensual (Semestral o Trimestral)* de acetato de leuprorelina.

**depende de la formulación*

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efecto bengala

La respuesta al acetato de leuprorelina debe ser monitorizada midiendo los niveles plasmáticos de testosterona así como de antígeno específico prostático. En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron sobre los niveles basales en la primera semana, descendiendo a los valores basales o por debajo de estos en la segunda semana de tratamiento. Los niveles de castración se alcanzaron entre las dos y cuatro semanas y una vez alcanzados se mantuvieron durante el tiempo que el paciente recibió el tratamiento.

En casos aislados se han observado signos y síntomas de empeoramiento durante las primeras semanas de tratamiento con análogos a la LH-RH. El empeoramiento de los síntomas puede contribuir a la aparición de parálisis, con o sin complicaciones.

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.

Una proporción de pacientes presentará tumores no sensibles a la manipulación hormonal. La ausencia de mejoría clínica pese a una supresión adecuada de testosterona, es una señal de esta condición, para la que un tratamiento adicional con Leuprorelina no supondría ningún beneficio.

Durante la postcomercialización se han observado informes de convulsiones con la administración de medicamentos agonistas de GnRH, incluyendo acetato de leuprorelina. Éstos se observaron en poblaciones pediátricas y mujeres, en pacientes con historial de crisis epilépticas, epilepsia, trastornos cerebrovasculares, anomalías o tumores del sistema nervioso central y en pacientes con medicaciones concomitantes que han estado asociadas con las convulsiones como bupropión e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs).

También se han referido convulsiones en pacientes en ausencia de cualquiera de los cuadros clínicos mencionados más arriba.

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).

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 ha presentado como cefalea súbita, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental, y algunas veces colapso cardiovascular. Se requiere actuación médica inmediata

Tal y como ocurre con otros análogos LH-RH, se observan casos aislados de obstrucción de uretra y compresión de médula espinal, que pueden contribuir a una parálisis, con o sin complicaciones graves. En los pacientes con factores de riesgo, el médico puede considerar iniciar el tratamiento con una inyección diaria de acetato de leuprorelina, durante las primeras dos semanas para facilitar la retirada del tratamiento si fuese necesario.

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.

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 sección 4.8).

La terapia antiandrogénica aumenta significativamente el riesgo de fracturas debidas a osteoporosis. 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.

Alteraciones metabólicas

El uso de la terapia de privación androgénica (TPA), incluidos los agonistas de la GnRH, puede asociarse a un mayor riesgo de cambios metabólicos como hiperglucemia, diabetes, hiperlipidemia e hígado graso.

La hiperglicemia puede significar en estos casos un desarrollo de diabetes mellitus o un empeoramiento del control glucémico en pacientes diabéticos. Se deben monitorizar signos y síntomas de síndrome metabólico

para pacientes con un riesgo incrementado incluyendo lípidos, glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) manejándose de acuerdo a la práctica clínica actual.

Enfermedades cardiovasculares

Se ha notificado un aumento del riesgo cardiovascular (incluyendo infarto de miocardio, muerte repentina de origen cardíaco e ictus) asociado a hombres tratados con análogos de la GnRH. Debe tenerse en cuenta en pacientes otros factores de riesgo cardiovasculares a la hora de determinar el tratamiento.

Se debe monitorizar a los pacientes tratados con análogos de GnRH cuyos síntomas o signos sugieran la aparición de enfermedad cardiovascular.

Efecto en el intervalo QT/QTc:

Se ha observado una prolongación del intervalo QT durante la privación androgénica prolongada. Se debe valorar el balance beneficio/riesgo, incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes, y usar con precaución en pacientes con síndrome congénito de QT largo, desequilibrios electrolíticos o insuficiencia cardíaca congestiva, , así como en pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (por ejemplo, antiarrítmicos de clase IA o clase III, antidepresivos tricíclicos, macrólidos...)

Existe un mayor riesgo de depresión (que puede ser grave) en pacientes sometidos a tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como el acetato de leuprorelina. Los pacientes deben ser informados y recibir tratamiento si se presentan síntomas de depresión.

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control del dopaje como positivo.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones con otros medicamentos con acetato de leuprorelina. Sin embargo, debido a que el acetato de leuprorelina es un péptido que se degrada principalmente por el enzima peptidasa y no por los enzimas del citocromo P-450, como se observó en los estudios específicos, y debido a que se une sólo alrededor del 46% del fármaco a las proteínas plasmáticas, no se espera que se produzca interacción con otros medicamentos.

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Procrin Semestral con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade des Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este producto está destinado a pacientes varones. Si por accidente se administrase a mujeres, deberá tenerse en cuenta que el acetato de leuprorelina está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo.

Lactancia

Procrin 3,75 mg, 11,25 mg y 30 mg no está indicado en mujeres.

Se desconoce si el acetato de leuprorelina se excreta por la leche humana. Si por accidente se administrase a mujeres, deberá tenerse en cuenta que el acetato de leuprorelina está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Estudios en animales han mostrado que la leuprorelina puede causar efectos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Procrin Semestral 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

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas basadas en la experiencia de ensayos clínicos, así como en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se agrupan según la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA y por frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$);

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$);

muy raras ($< 1/10,000$);

no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona aumentaron por encima de los valores basales durante la primera semana, disminuyendo después hasta los valores basales o por debajo al final de la segunda semana de tratamiento.

El empeoramiento potencial de los signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento es preocupante en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción urinaria o hematuria, que, si se agrava, puede llevar a problemas neurológicos como debilidad temporal y/o parestesia de las extremidades inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios (Ver sección 4.4).

Como ocurre con otros fármacos de esta clase, se han referido casos muy raros de apoplejía pituitaria tras la administración inicial en pacientes con adenoma de la pituitaria.

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas y sus correspondientes frecuencias, debidas a la acción farmacológica del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis. Se presentan las observadas en los ensayos clínicos en cáncer de próstata con la dosis de 30 mg (Procrin Semestral) y las observadas en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas de la experiencia postcomercialización presentan una frecuencia no conocida.

TABLA 1				
Clasificación por grupos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida

(SOC)				
Infecciones e infestaciones				Infección Infección del tracto urinario Faringitis Neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		Exacerbación del tumor de próstata ¹ Agravamiento del tumor de próstata ¹		Cáncer de piel
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos				Bocio Apoplejía de la pituitaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento del apetito Diabetes mellitus** Trastorno de tolerancia a la glucosa** Hipercolesterolemia** Hiperlipidemia* * Triglicéridos aumentados**	Aumento de peso anormal	Hipoglucemia Deshidratación Hiperfosfatemia Hipoproteinemia
Trastornos psiquiátricos		Disminución de la libido ¹ Aumento de la libido ¹ Cambios de humor** Depresión**	Trastornos del sueño Cambios de humor* Depresión*	Nerviosismo Insomnio Ansiedad Ideas delirantes Pensamientos de suicidio Intento de suicidio
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea ¹		Mareo Parestesia Letargo Alteración de la memoria Disgeusia Hipoestesia Síncope Neuropatía periférica Accidente cerebrovascular Pérdida de consciencia

				Ataque isquémico transitorio Parálisis Neuromiopatía Convulsiones
Trastornos oculares				Visión borrosa Trastorno ocular Disminución visual Ambliopía Sequedad ocular
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	Tinnitus Disminución acústica
Trastornos cardiacos			Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca congestiva Arritmia Infarto de miocardio Angina de pecho Taquicardia Bradicardia Muerte cardíaca repentina Prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	Eritema	Vasodilatación ¹ Sofocos ¹ Hipotensión ¹ Hipotensión ortostática ¹		Linfedema Hipertensión Flebitis Trombosis Venas varicosas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Edema pulmonar agudo		Roce pleural Fibrosis pulmonar Epistaxis Disnea Hemoptisis Tos Derrame pleural Infiltración pulmonar Trastorno respiratorio Congestión de los senos paranasales Embolismo pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales			Náuseas	Estreñimiento Vómitos Hemorragia gastrointestinal Distensión abdominal Diarrea Disfagia Sequedad de boca Úlcera de duodeno

				Trastorno gastrointestinal Úlcera péptica Pólipo rectal
Trastornos hepatobiliares				Función hepática anormal Ictericia Hígado graso no alcohólico Lesión hepática grave
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Hiperhidrosis ¹ Sequedad de piel ¹ Sarpullido ¹ Urticaria ¹ Crecimiento anormal del cabello ¹ Trastorno del cabello ¹ Sudores nocturnos ¹ Hipotricosis ¹ Trastorno de la pigmentación ¹ Sudor frío ¹ Hirsutismo ¹	Prurito Sudoración nocturna Alopecia parcial	Alopecia Equimosis Reacción de fotosensibilidad Urticaria Dermatitis Lesión cutánea Eritema Multiforme Dermatitis ampollosa Dermatitis exfoliativa Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) (ver sección 4.4) Erupción cutánea tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular ¹ Osteoporosis**		Mialgia Inflamación ósea Artropatía Artralgia Espondilitis anquilosante Tenosinovitis
Trastornos renales y urinarios			Polaquiuria Retención Urinaria	Incontinencia urinaria Micción urgente Hematuria Espasmos de vejiga Trastornos del tracto urinario Obstrucción del tracto urinario
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil Atrofia testicular Disfunción eréctil ¹ Atrofia testicular ¹ Ginecomastia ¹		Ginecomastia Trastorno testicular

		<p>Mastodinia¹ Dolor testicular¹ Hipertrofia mamaria¹ Dolor de mama¹ Dolor de próstata¹ Inflamación del pene¹ Trastorno del pene¹</p>		
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</p>	<p>Eritema en el lugar de la inyección</p>	<p>Fatiga Reacción en el lugar de la inyección Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Absceso en el lugar de la inyección Sequedad de mucosa¹</p>	<p>Edema periférico</p>	<p>Dolor Edema Astenia Pirexia Absceso estéril en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de la inyección Escalofríos Nódulo Sed Inflamación Fibrosis pélvica Necrosis en el lugar de inyección</p>
<p>Exploraciones complementarias</p>		<p>Aumento de transaminasas Aumento de peso¹ Pérdida de peso¹ Aumento del antígeno específico de la próstata (PSA)¹ Disminución de la densidad ósea¹</p>	<p>Prueba de la función hepática anormal</p>	<p>Aumento de la urea sanguínea Aumento de ácido úrico en sangre Aumento de creatinina sérica Aumento de calcio sérico Electrocardiograma anormal Signos en ECG de isquemia miocárdica Descenso de plaquetas Descenso de potasio en sangre Aumento de leucocitos Descenso de leucocitos Tiempo de protrombina prolongado Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado</p>

				Murmullo cardiaco Aumento de lipoproteínas de baja densidad Aumento de triglicéridos en sangre Aumento de bilirrubina en sangre
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Fractura espinal

*Las reacciones adversas “depresión y “cambios de humor” se observan frecuentemente con el uso prolongado de análogos de GnRH y poco frecuentemente en los tratamientos de corta duración.

¹Los siguientes acontecimientos adversos están asociados frecuentemente con las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis.

**Estas reacciones adversas están asociadas frecuentemente a las acciones farmacológicas del acetato de leuprorelina sobre la esteroidogénesis tras una larga exposición (de 6 a 12 meses).

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.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis aguda de acetato de leuprorelina. En los estudios en animales se observó que la administración de dosis aproximadamente 133 veces más elevadas de lo recomendado para el uso humano dio lugar a disnea, disminución de la actividad e irritación local en el lugar de inyección. En caso de sobredosis el paciente debe ser monitorizado y acompañado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. *Código ATC: L02A E02.*

El acetato de leuprorelina es un nonapéptido sintético análogo a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH). El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es de 5-oxo-L-propil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-Larginil-N-etil-L-prolinamida acetato.

El acetato de leuprorelina, agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas GnRH, administrado continuamente y a dosis terapéuticas actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina. Los estudios en animales y humanos indican que después de una estimulación inicial, la administración

prolongada de acetato de leuporelina provoca una inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular. Este efecto es reversible cuando se suspende la terapia con este fármaco.

En el hombre, la administración de acetato de leuporelina produce un aumento inicial en los niveles circulantes de hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH), conduciendo a un aumento transitorio en los niveles de esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en varones y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas).

Sin embargo, la administración continuada de acetato de leuporelina da lugar a un descenso de los niveles de LH y FSH y de esteroides sexuales. En los varones, la testosterona disminuye hasta niveles de castración. En mujeres premenopáusicas, los estrógenos se reducen hasta niveles postmenopáusicos. Estos cambios hormonales se producen dentro del mes de iniciada la terapia con el medicamento a las dosis recomendadas. Niveles de castración de testosterona en pacientes de cáncer de próstata se han demostrado por un periodo superior a cinco años.

En un estudio a 12 meses (EC404) se comparó la seguridad, tolerabilidad y eficacia de dos formulaciones depot de 22.5 mg y 30 mg de administración semestral, con la formulación de 11.25 mg de administración trimestral. Se incluyeron 296 pacientes con cáncer de próstata histológicamente confirmado en cualquier estadio que requiriesen castración química, estratificados como sigue: estrato A, pacientes tratados previamente hasta 3 meses con análogos de GnRH/LHRH, con o sin monoterapia androgénica. Estrato B: pacientes naive que recibieron una inyección de acetato de leuporelina depot mensual (3.75 mg) como pretratamiento.

Los resultados, referidos a porcentaje de pacientes que alcanzan niveles de castración (niveles de testosterona < 50 ng/dl) muestran que un 84.2% (101 de un total de 120) de los pacientes tratados con 30 mg alcanza niveles de castración sin ningún escape (elevación de los niveles de testosterona por encima de 50 ng/dl). De todos los pacientes tratados con la preparación semestral de 30 mg, un 35'8% son sujetos clasificados como pacientes con cáncer de próstata avanzado o localmente avanzado. En estos, el 81'4% alcanzaron niveles de castración sin ningún escape.

Dentro del estrato A, un 92,9% de los pacientes tratados con leuporelina 30 mg semestral no experimentó ningún escape, mientras que en el estrato B, este porcentaje se redujo al 81,5%. En el grupo tratado con la preparación de 22,5 mg semestral un 73,9% de los pacientes del estrato A no experimentó ningún escape mientras que en el estrato B el porcentaje fue del 73,4%. Por último, en los pacientes tratados trimestralmente con 11,25 mg de leuporelina, un 90% en el estrato A no experimentó ningún escape, siendo este porcentaje un 79,3 % en el estrato B.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, los estudios clínicos han demostrado beneficio de la adición de acetato de abiraterona, inhibidor de la biosíntesis androgénica, o de la enzalutamida, inhibidor del receptor androgénico, de los taxanos como son el docetaxel y el cabazitaxel y del radiofármaco Ra-223, a los análogos de la GnRH como la leuporelina.

La utilidad de la terapia de deprivación androgénica en combinación con radioterapia en hombres con carcinoma localizado de alto riesgo y localmente avanzado, se ha demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados.

En el ensayo 96-01, 818 hombres con cáncer de próstata localmente avanzado fueron asignados de forma aleatoria a recibir radioterapia sola o radioterapia en combinación con 3 meses de terapia de deprivación androgénica (TSA) o bien 6 meses de TSA.

Los resultados con TSA, comparados con radioterapia sólo, demostraron que mejoraban la mortalidad de manera significativa [HR 0,63 (0,48-0,83)].

En otro ensayo clínico 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 se asignaron a la terapia de supresión androgénica a corto plazo (6 meses) en combinación con radioterapia y 487 a la terapia a largo plazo (3 años) en combinación con radioterapia.

Se comparó, en un análisis de no inferioridad, 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 dirigidos por los resultados de 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una única inyección subcutánea de Procrin Semestral los niveles plasmáticos de leuprorelina aumentan rápidamente con la consecuente bajada en pocos días hasta niveles mínimos. En dos horas se miden concentraciones máximas plasmáticas medias de 100 ng/mL. En la fase basal se detectan niveles séricos hasta pasados 180 días después de la última administración.

Distribución

El estado de equilibrio de volumen de distribución de leuprorelina después de una inyección intravenosa en bolo fue de 27 L en voluntarios sanos de sexo masculino. In vitro la unión a proteínas plasmáticas varía del 43% al 49%.

Metabolismo o Biotransformación

En un estudio realizado con voluntarios varones sanos, el aclaramiento fue de 7,6 L / h después de una dosis intravenosa en bolo de 1 mg, y la vida media terminal fue de aproximadamente 3 horas en un modelo de dos compartimentos. Los estudios en animales han demostrado que el acetato de leuprorelina se metaboliza en pequeños péptidos inactivos - un pentapéptido (metabolito I), dos tripéptidos (metabolitos II y III) y un dipeptido (metabolito IV), que sufren más metabolismo. Los niveles del metabolito principal (metabolito I) llegaron a su punto máximo en el plasma (aproximadamente el 6% del pico de los niveles del compuesto) 2 a 6 horas después de la dosis, cuando se midió a cinco pacientes con cáncer de próstata después de la administración de acetato de leuprorelina de liberación modificada. Una semana después de

la administración, los niveles del metabolito I fueron aproximadamente el 20% de la media los niveles de leuprorelina.

Eliminación

De una dosis de 3,25 mg de acetato de leuprorelina administrado a tres pacientes, menos del 5% se excreta en la orina como acetato de leuprorelina o metabolito I durante un periodo de 27 días. La farmacocinética de acetato de leuprorelina no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Efectos mutagénicos

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuprorelina empleando sistemas bacterianos y de mamíferos. Estos estudios no produjeron evidencia de potencial mutagénico.

Efectos sobre la carcinogénesis

Se llevó a cabo un estudio de carcinogénesis durante dos años en ratones y ratas, administrados diariamente por vía subcutánea a dosis de 0.6 a 4mg/Kg y hasta 60 mg/Kg. Sólo en el estudio realizado con ratas se observó un incremento de la incidencia de hiperplasia y adenomas benignos en la pituitaria.

Efectos teratogénicos

Cuando se administró acetato de leuprorelina a conejos el día 6 de gestación a las siguientes dosis de ensayo: 0,00024, 0,0024 y 0,024 mg/kg (1/300 a 1/3* de la dosis humana más alta), se produjo un aumento en las anomalías fetales relacionado con la dosis. Estudios similares en ratas no mostraron un incremento en malformaciones fetales. Hubo un aumento de la mortalidad fetal y disminución de los pesos fetales con las dos dosis superiores en conejos y con la dosis más alta en ratas. Los efectos sobre la mortalidad fetal son consecuencia lógica de las alteraciones en los niveles hormonales que produce el fármaco. Por lo tanto, existe la posibilidad de que puedan aparecer anomalías fetales y aborto espontáneo si el fármaco se administra durante el embarazo.

Efectos sobre la fertilidad

Leuprorelina puede reducir la fertilidad en machos y hembras. La administración de acetato de leuprorelina a ratas macho y hembras a dosis de 0,024, 0,24 y 2,4 mg/kg mensualmente durante 3 meses (tan bajas como 1/300* de la dosis humana mensual estimada) causó atrofia de los órganos reproductores y supresión de la función reproductora.

***NOTA:** el margen de seguridad ha sido calculado basándose en la liberación diaria media estimada de acetato de leuprorelina desde la formulación de tanto en humanos como en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo:

Ácido poliláctico, y
Manitol.

Disolvente:

Carboximetilcelulosa sódica,
Manitol,
Polisorbato 80 y

Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años. Tras la reconstitución el medicamento es estable durante 24 horas a 25 °C, aunque se recomienda su utilización inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Procrin Semestral se presenta en una jeringa precargada (vidrio Tipo I) con dos cámaras con aguja de 23 G, de una única administración, que contiene microsferas liofilizadas esterilizadas de acetato de leuprorelina en una cámara y 1 mL de disolvente en otra. Cuando se mezcla con el disolvente se forma una suspensión de acetato de leuprorelina para administración en una inyección cada seis meses.

El envase también contiene un émbolo y una toallita impregnada en alcohol isopropílico al 70%.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Spain S.L.U
Avda. de Burgos, 91 –
28050 Madrid,
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

74095

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

Fecha de la primera autorización: 20 Mayo de 2011

Fecha de la última renovación: 20 Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2025