

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

GINECRIN DEPOT 3,75 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Leuprorelina (como acetato) ..... 3,75 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

##### *Fibromas uterinos*

GINECRIN DEPOT (acetato de leuprorelina) está indicado en el tratamiento del mioma uterino (fibroma uterino) durante un periodo de 6 meses. Este tratamiento puede emplearse como medida pre-operatoria y coadyuvante a la cirugía o como tratamiento sintomático alternativo definitivo en las mujeres cercanas a la menopausia que no desean la cirugía.

##### *Endometriosis*

GINECRIN DEPOT (acetato de leuprorelina) está indicado en el tratamiento de la endometriosis durante un periodo de 6 meses. Puede emplearse solo o como terapia conjunta con la cirugía.

##### *Pubertad precoz*

GINECRIN DEPOT (acetato de leuprorelina) también está indicado en el tratamiento de la pubertad precoz central, diagnosticada clínicamente por la aparición de los caracteres sexuales secundarios antes de los nueve años en niñas y de los diez en niños.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Fibromas uterinos y endometriosis*

La dosis recomendada de GINECRIN DEPOT es de un vial administrado en inyección intramuscular una vez al mes.

##### *Población pediátrica*

El tratamiento de niños con acetato de leuprorelina debe realizarse bajo la supervisión de un pediatra endocrinólogo.

El esquema de dosificación debe ajustarse individualmente.

La dosis de inicio depende del peso.

##### Niños con peso $\geq 20$ kg

La dosis recomendada de acetato de leuprorelina (3,75 mg) es de 2 ml de suspensión conteniendo 44,1 mg de microesferas de liberación sostenida en 2 ml de diluyente, en una única inyección subcutánea una vez al mes.

#### Niños con peso <20 kg

En estos casos, debe administrarse la siguiente dosis de acuerdo con la actividad clínica de la pubertad precoz central:

1 ml (1,88 mg de acetato de leuprorelina) en una única inyección subcutánea una vez al mes. Debe desecharse el resto de la suspensión. Debe realizarse un seguimiento del aumento de peso del niño.

Dependiendo de la progresión de la pubertad precoz central puede ser necesario el aumento de dosis si se observa una supresión inadecuada (pruebas clínicas, p.ej. metrorragia, supresión inadecuada de gonadotropina en el test LHRH). La dosis mínima mensual efectiva a administrar debe determinarse en función del test LHRH).

Cuando se administran intramuscularmente dosis mayores de acetato de leuprorelina que las recomendadas, se ha observado la aparición frecuente de abscesos estériles en el lugar de inyección. Por ello, en estos casos, el medicamento debe administrarse de forma subcutánea (ver sección 4.4).

Se recomienda usar el mínimo volumen posible en las inyecciones en niños para reducir los problemas relacionados con la inyección intramuscular/subcutánea.

La duración del tratamiento depende de los parámetros clínicos al inicio del tratamiento o durante el tratamiento (pronóstico de altura final, velocidad de crecimiento, edad ósea y/o aceleración de la edad ósea) y se decide conjuntamente entre el pediatra que realiza el tratamiento, el tutor legal y, si es apropiado, el niño tratado. La edad ósea debe vigilarse durante el tratamiento cada 6-12 meses.

Teniendo en cuenta los parámetros clínicos, debe considerarse la interrupción del tratamiento en niñas con maduración ósea de más de 12 años y en niños con maduración ósea de más de 13 años.

En niñas, se debe descartar el embarazo antes de comenzar el tratamiento. Generalmente, no puede excluirse la posibilidad de embarazo durante el tratamiento. En estos casos, debe seguirse el consejo médico.

#### *Nota:*

Para evitar la recurrencia de síntomas de pubertad precoz, el periodo de administración debe ser de  $30 \pm 2$  días.

#### Forma de administración

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

Usar la jeringa incluida en el estuche y extraer 1 ml de disolvente de la ampolla. Desechar el resto. Inyectar el disolvente dentro del vial. Agitar hasta que se forme una suspensión totalmente uniforme. El líquido presentará un aspecto lechoso. Extraer todo el contenido del vial. Inyectar el medicamento por vía intramuscular, utilizando la segunda aguja contenida en el estuche, inmediatamente después de su reconstitución.

En el tratamiento de la pubertad precoz, cuando para conseguir la dosis sea necesario utilizar más de un vial, se puede extraer el contenido del segundo vial en la misma jeringa, hasta un máximo de 2 ml por jeringa.

### 4.3. Contraindicaciones

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al acetato de leuprorelina o nonapéptidos similares o a alguno de los excipientes. Se han descrito algunos casos de anafilaxia con la formulación mensual.
- Mujeres embarazadas o en aquellas que pudieran estarlo en el curso del tratamiento.
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Pacientes con hemorragia vaginal no diagnosticada.

En niñas con pubertad precoz central:

- Embarazo y lactancia

Sangrado vaginal no diagnosticado.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### *Convulsiones*

Durante la post-comercialización se han observado informes de convulsiones con la administración de 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.

#### Hipersensibilidad retardada

Tras la comercialización, en asociación con el tratamiento con acetato de leuprorelina, se han notificado muy raramente reacciones de hipersensibilidad retardada, incluidas las reacciones adversas cutáneas graves (RACG) del Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Suspenda el tratamiento con acetato de leuprorelina en el futuro ante los primeros signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad retardada y trate a los pacientes de acuerdo con la práctica clínica actual.

#### *Fibromas uterinos y endometriosis*

En relación al estado hipoprogénico y al igual que durante la menopausia fisiológica, puede presentarse una disminución de la mineralización ósea que en el caso de GINECRIN DEPOT es reversible al suspender el tratamiento, tras los 6 meses correspondientes. No se tienen datos de mujeres que hayan recibido el medicamento durante un intervalo de tiempo mayor de 6 meses.

Durante la primera fase de la terapia, los esteroides sexuales aumentan de forma temporal por encima de los valores basales debido al efecto fisiológico del acetato de leuprorelina. Por lo tanto puede observarse un empeoramiento de los signos y síntomas clínicos durante los primeros días, que desaparecen en el curso del tratamiento con las dosis habituales. Sin embargo, se han notificado casos de hemorragia vaginal intensa con la terapia continuada que necesitó de intervención médica o quirúrgica en el tratamiento del leiomioma submucoso de útero.

No se ha establecido en clínica el uso seguro de Ginecrin depot en el embarazo. Antes de comenzar el tratamiento con acetato de leuprorelina, es conveniente establecer si la paciente está embarazada. El acetato de leuprorelina no es un anticonceptivo. Si se requiere anticoncepción debe emplearse un método anticonceptivo no hormonal.

#### *Pubertad precoz*

Antes de comenzar el tratamiento, es necesario realizar un diagnóstico preciso de la pubertad precoz idiopática y/o neurogénica central.

El tratamiento es de larga duración que se ajusta de forma individual. Ginecrin debe administrarse de forma tan precisa como sea posible en periodos regulares de un mes. Un retraso excepcional de unos días ( $30 \pm 2$  días) en la fecha de inyección no influye en los resultados de la terapia.

En caso de absceso estéril en el lugar de inyección (que se ha notificado mayoritariamente tras la inyección intramuscular de dosis superiores a las recomendadas), la absorción a partir de la formulación depot puede verse disminuida. En este caso, deben controlarse los parámetros hormonales (testosterona, estradiol) en intervalos de 2 semanas (ver sección 4.2).

El tratamiento de niños con tumores cerebrales progresivos debe seguir una valoración individualizada del balance beneficio-riesgo.

Después de la primera inyección en niñas, puede aparecer sangrado vaginal, metrorragia y secreciones vaginales como un signo de retirada hormonal. El sangrado vaginal más allá del primer/segundo mes de tratamiento debe investigarse.

Durante el tratamiento para la pubertad precoz central con GnRH $\alpha$  puede disminuir la densitometría ósea (DMO). A pesar de esto, tras la finalización del tratamiento, la acumulación posterior de masa ósea se mantiene y el pico de masa ósea en la adolescencia tardía no parece estar alterado por el tratamiento.

Tras la retirada del tratamiento con GnRH, puede observarse un deslizamiento de la epífisis femoral. La teoría propuesta es que las bajas concentraciones de estrógeno durante el tratamiento con agonistas de la GnRH debilita la placa epifisaria. Tras la finalización del tratamiento, el aumento de la velocidad de crecimiento produce una reducción de la tensión necesaria para el desplazamiento de la epífisis.

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 al respecto y recibir tratamiento si se presentan síntomas de depresión.

#### ***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.

#### ***Eventos psiquiátricos***

Se han reportado eventos psiquiátricos en pacientes en tratamiento con agonistas de GnRH. Los informes post-autorización de esta clase de medicamentos incluyen síntomas de inestabilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, reacción de ira y agresión. No se ha establecido una relación de causa y efecto definitiva entre el tratamiento con agonistas de GnRH y la aparición de estos eventos. Monitorizar el desarrollo o el empeoramiento de los síntomas psiquiátricos durante el tratamiento con acetato de leuprorelina.

#### **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 efectuado estudios farmacocinéticos de interacción con otros medicamentos con la suspensión de acetato de leuprorelina depot. 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 P450, 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.

## 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

Acetato de leuprorelina está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo. Los efectos en la mortalidad fetal son consecuencias lógicas de las alteraciones hormonales producidas por el producto. Existe la posibilidad de que se produzca un aborto cuando se administra esta sustancia a mujeres embarazadas. Ver sección 4.3 Contraindicaciones.

### Lactancia

No se sabe si el acetato de leuprorelina se excreta por la leche humana, por lo que Ginecrin no se debe administrar durante la lactancia. Ver sección 4.3 Contraindicaciones.

### 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 ha observado ningún efecto, aunque se ha descrito la reacción adversa de mareo.

## 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con leuprorelina se deben principalmente a su acción farmacológica específica, es decir, al aumento y descenso de determinados niveles hormonales.

Las siguientes tablas enumeran 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 ( $\geq 10$ );

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

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

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

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

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

### **MUJERES:**

En mujeres, se han notificado casos graves de flebotrombosis y tromboembolias, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, ictus, accidente isquémico transitorio. Aunque se notificó una relación de temporalidad en algunos casos, la mayoría fueron confundidos con factores de riesgo o uso concomitante de medicación. No se sabe si existe una asociación causal entre el uso de análogos de GnRH y estos eventos.

Los eventos adversos que ocurren con mayor frecuencia con leuprorelina se asocian con hipoestrogenismo; los más frecuentes son los siguientes: sofocos, cambios de humor incluyendo depresión (ocasionalmente severa) y sequedad vaginal. Los niveles de estrógeno retornan a la normalidad después de discontinuar el tratamiento.

**Cambios en la densidad ósea:**

En los ensayos clínicos controlados, las pacientes con endometriosis (6 meses de terapia) o fibromas uterinos (3 meses de terapia) fueron tratadas con Ginecrin Depot 3,75 mg. En las pacientes con endometriosis, la densidad ósea vertebral medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) descendió un promedio del 3,9% a los 6 meses comparado con el valor de antes del tratamiento. En aquellas pacientes a las que se examinó a los 6 ó 12 meses después de la interrupción del tratamiento, la densidad ósea media retornó al valor inicial dentro del 2%. Cuando Ginecrin depot 3,75 mg fue administrado durante 3 meses en pacientes con fibromas uterinos, la densidad mineral ósea de las trabéculas del cuerpo vertebral examinada por radiografía digital cuantitativa (QDR) reveló un descenso medio del 2,7% comparado con el valor basal. A los 6 meses de la interrupción del tratamiento, se observó una tendencia hacia la recuperación.

La Tabla 1 presenta todas las reacciones adversas y las frecuencias de los ensayos clínicos en fibromas uterinos y endometriosis con las dosis de 3,75 mg (Ginecrin depot) y en la experiencia postcomercialización.

Tabla1

Clasificación por grupos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Exploraciones complementarias**		Prueba de la función hepática anormal <sup>1</sup>	Pruebas de laboratorio anormales <sup>1</sup>	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 Murmullo cardiaco Aumento de lipoproteínas de baja densidad Aumento de triglicéridos en sangre Aumento de bilirrubina en sangre Prueba de la función

				hepática anormal <sup>2</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Inestabilidad emocional <sup>2</sup> Nerviosismo <sup>2</sup> Líbido disminuida <sup>2</sup> Insomnio <sup>2</sup> Depresión <sup>2*</sup>	Inestabilidad emocional <sup>1</sup> Depresión mayor <sup>2</sup> Ansiedad <sup>2</sup> Estado de confusión <sup>2</sup> Hostilidad <sup>2</sup> Nerviosismo <sup>1</sup> Líbido disminuida <sup>1</sup> Insomnio <sup>1</sup> Depresión <sup>1</sup> Trastornos del sueño <sup>1</sup> Cambios de humor*	Trastorno de la personalidad <sup>2</sup> Ideas delirantes <sup>2</sup> Pensamientos anormales <sup>2</sup> Apatía <sup>2</sup> Euforia <sup>2</sup> Ansiedad <sup>1</sup>	Líbido aumentada Trastornos del sueño <sup>2</sup> Intento de suicidio Ideación suicida Ideas delirantes <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea Mareo <sup>2</sup>	Mareo <sup>1</sup> Parestesia Hipertonía Migraña <sup>2</sup>	Disgeusia <sup>1</sup> Somnolencia <sup>2</sup> Amnesia <sup>2</sup> Síncope <sup>2</sup> Ataxia <sup>2</sup> Migraña <sup>1</sup>	Letargia Alteración de la memoria Hipoestesia Síncope <sup>1</sup> Neuropatía periférica Pérdida de consciencia Accidente cerebrovascular Accidente isquémico transitorio Parálisis Neuromiopatía Convulsiones Disgeusia <sup>2</sup> Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4)
<b>Trastornos vasculares</b>	Vasodilatación			Linfedema Hipertensión Flebitis Trombosis Hipotensión Venas varicosas Sofocos Rubefacción
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Acné <sup>2</sup>	Erupción Sequedad de piel Seborrea <sup>2</sup> Hirsutismo <sup>2</sup> Alopecia <sup>2</sup> Equimosis <sup>2</sup> Hiperhidrosis	Olor anormal de la piel <sup>1</sup> Erupción maculopapular <sup>2</sup> Reacción de fotosensibilidad <sup>2</sup> Coloración de piel <sup>1</sup> Dermatitis	Alopecia <sup>1</sup> Equimosis <sup>1</sup> Reacción de fotosensibilidad <sup>1</sup> Urticaria Dermatitis Crecimiento anormal del pelo

			ampollosa <sup>1</sup> Trastorno del pelo <sup>2</sup> Trastorno de las uñas <sup>1</sup> Hirsutismo <sup>1</sup>	Prurito Trastorno de la pigmentación Lesión cutánea Eritema Multiforme Dermatitis ampollosa Dermatitis exfoliativa Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis Epidérmica Tóxica
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Vulvovaginitis	Dolor de mama Atrofia mamaria <sup>2</sup> Secreción genital <sup>2</sup> Dolor pélvico <sup>2</sup>	Trastorno menstrual <sup>1</sup> Menorragia <sup>1</sup> Aumento de tamaño de la mama <sup>2</sup> Galactorrea <sup>2</sup> Metrorragia <sup>1</sup> Congestión mamaria <sup>2</sup> Dolor pélvico <sup>1</sup>	Hemorragia vaginal Dolor mamario a la palpación Trastorno menstrual <sup>2</sup> Metrorragia <sup>2</sup> Ginecomastia <sup>1</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Edema <sup>2</sup> Dolor Edema periférico Astenia Dolor en el lugar de la inyección Escalofríos Dolor de tórax <sup>2</sup> Sed <sup>2</sup>	Edema <sup>1</sup> Bulto en el lugar de la inyección Empeoramiento del estado clínico <sup>1</sup> Edema facial <sup>2</sup> Edema generalizado <sup>2</sup> Hipersensibilidad en el lugar de la inyección <sup>2</sup> Reacción en el lugar de inyección <sup>2</sup>	Inflamación en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de la inyección Absceso estéril en el lugar de la inyección Nódulo Inflamación Fibrosis pélvica Reacción en el lugar de inyección <sup>1</sup> Sed <sup>1</sup> Pirexia
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección <sup>2</sup> Pielonefritis <sup>2</sup> Forúnculo <sup>2</sup> Rinitis <sup>1</sup> Candidiasis vulvovaginal <sup>1</sup> Influenza <sup>1</sup>	Infección <sup>1</sup> Infección del tracto urinario Faringitis Neumonía
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>				Cáncer de piel
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				Anemia
<b>Trastornos del sistema</b>				Reacción anafiláctica

<b>inmunológico</b>				
<b>Trastornos endocrinos</b>				Bocio Apoplejía de la pituitaria
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Aumento anormal de peso <sup>2</sup>	Pérdida anormal de peso Hipercolesterolemia <sup>2</sup> Aumento anormal de peso <sup>1</sup>	Apetito aumentado Anorexia <sup>2</sup>	Diabetes mellitus Hipoglucemia Deshidratación Hiperlipidemia Hiperfosfatemia Hipoproteinemia
<b>Trastornos oculares</b>		Disminución de la agudeza visual <sup>2</sup> Ambliopía <sup>2</sup>	Conjuntivitis <sup>1</sup> Trastorno ocular NEOM <sup>2</sup> Dolor ocular <sup>2</sup>	Visión borrosa Alteración visual <sup>1</sup> Ambliopía <sup>1</sup> Sensación de sequedad ocular Trastorno ocular NEOM <sup>1</sup>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo <sup>2</sup>		Tinnitus Audición alterada
<b>Trastornos cardíacos</b>		Palpitaciones <sup>2</sup>	Taquicardia	Insuficiencia cardíaca congestiva Arritmia Infarto de miocardio Angina de pecho Bradycardia
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis <sup>2</sup> Disfonía <sup>2</sup>	Roce pleural Fibrosis pulmonar Epistaxis <sup>1</sup> Disnea Hemoptisis Tos Derrame pleural Infiltración pulmonar Trastorno respiratorio Congestión de los senos paranasales Embolismo pulmonar Enfermedad pulmonar intersticial <sup>1</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas <sup>2</sup>	Náuseas <sup>1</sup> Diarrea Flatulencia <sup>1</sup> Dolor abdominal Sequedad de boca <sup>2</sup> Estreñimiento <sup>2</sup> Vómitos <sup>2</sup>	Estreñimiento <sup>1</sup> Vómitos <sup>1</sup> Sequedad de boca <sup>1</sup> Dispepsia <sup>2</sup> Gastritis <sup>2</sup> Hemorragia gingival <sup>2</sup> Distensión abdominal <sup>2</sup> Flatulencia <sup>2</sup>	Hemorragia gastrointestinal Distensión abdominal <sup>1</sup> Disfagia Úlcera de duodeno Trastorno gastrointestinal Úlcera péptica Pólipo rectal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Molestia hepática <sup>2</sup>	Función hepática anormal Ictericia Daño hepático grave
<b>Trastornos</b>		Disuria <sup>2</sup>	Polaquiuria <sup>2</sup>	Incontinencia urinaria <sup>1</sup>

<b>renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria <sup>2</sup>	Micción urgente Hematuria Espasmo vesical Trastorno del tracto urinario Obstrucción del tracto urinario Polaquiuria <sup>1</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		Artropatía Artralgia Dolor de espalda Rigidez en la nuca <sup>2</sup> Dolor de cuello <sup>2</sup>	Mialgia Artritis <sup>2</sup>	Inflamación ósea Espondilitis anquilosante Tenosinovitis
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				Fractura espinal

<sup>1</sup>Reacción Adversa al Medicamento propia de la indicación de Fibromas Uterinos

<sup>2</sup>Reacción Adversa al Medicamento propia de la indicación de Endometriosis

\*La 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.

\*\*No hay frecuencias atribuidas a densidad ósea disminuida en particular, pero hay una clara reducción con el tratamiento y se refleja en las medidas de los ensayos.

### Población pediátrica

En la fase inicial del tratamiento se produce un aumento exacerbado de los niveles de hormonas sexuales a corto plazo, seguido de un descenso a valores dentro del rango prepuberal. Debido a este efecto farmacológico, las reacciones adversas pueden ocurrir especialmente al inicio del tratamiento.

Se han notificado acontecimientos psiquiátricos en pacientes que reciben tratamiento con agonistas de GnRH. Los casos recogidos durante la post-comercialización, con esta clase de fármacos, incluían síntomas de inestabilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión. No se ha establecido una relación definitiva causa-efecto entre el tratamiento con los agonistas GnRH y estos acontecimientos. Durante el tratamiento con leuprorelina se debe monitorizar a los pacientes debido al desarrollo o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos.

La Tabla 2 presenta todas las reacciones adversas y sus frecuencias, recogidas en los ensayos clínicos en niños con pubertad precoz con las dosis de 3,75 mg (Ginecrin depot), 7,5 mg, 11,25 mg y 15 mg y en la experiencia postcomercialización.

<b>Clasificación por grupos y sistemas (SOC)</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>No conocida</b>
<b>Trastornos del sistema</b>			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica

<b>inmunológico</b>				
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Inestabilidad emocional	Nerviosismo Depresión*	Cambios de humor* Aumento de la líbido Insomnio Trastornos del sueño Ansiedad Ideas delirantes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea	Somnolencia Síncope Hiperquinesia	Mareo Parestesia Letargia Alteración de la memoria Disgeusia Hipoestesia Neuropatía periférica Accidente cerebrovascular Pérdida de consciencia Parálisis Neuromiopatía Convulsiones Hipertensión intracraneal idiopática (seudotumor cerebral) (ver Sección 4.4
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Ginecomastia Vulvovaginitis <sup>1</sup> Hemorragia vaginal <sup>1</sup> Secreción vaginal <sup>1</sup>	Trastorno de cérvix Dismenorrea Trastorno menstrual Agrandamiento de la mama Dolor de mama Feminización adquirida	Dolor mamario a la palpación Atrofia testicular Metrorragia <sup>1</sup> Trastorno testicular Dolor prostático
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección Rinitis Influenza Faringitis Sinusitis	Neumonía Infección del tracto urinario
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>			Neoplasia de cérvix	Cáncer de piel
<b>Trastornos endocrinos</b>			Pubertad precoz Bocio	Apoplejía de la pituitaria**
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Crecimiento retardado Aumento de peso anormal	Aumento del apetito	Diabetes mellitus Hipoglucemia Deshidratación Hiperlipidemia Hiperfosfatemia Hipoproteinemia
<b>Trastornos oculares</b>				Visión borrosa Trastorno ocular Alteración visual Ambliopía Seqüedad ocular
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				Tinnitus Audición alterada

<b>Trastornos cardiacos</b>			Bradicardia	Arritmia Taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Vasodilatación	Trastorno vascular periférico	Linfedema Trombosis Hipotensión Hipertensión Sofocos Rubefacción
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis Asma	Disnea Tos Trastorno respiratorio Congestión de los senos paranasales
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Calambres abdominales Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento  Disfagia Gingivitis Dispepsia	Hemorragia gastrointestinal Distensión abdominal Diarrea Sequedad de boca Trastorno gastrointestinal Úlcera péptica
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Acné Erupción Olor anormal de piel Eritema multiforme	Alopecia Hirsutismo Trastorno del cabello Trastorno en las uñas Leucoderma Hipertrofia de piel Púrpura	Equimosis Sequedad de piel Reacción de fotosensibilidad Dermatitis Crecimiento anormal del cabello Prurito Trastorno de la pigmentación Lesión cutánea Hiperhidrosis Urticaria Eritema Multiforme Dermatitis ampollosa Dermatitis exfoliativa Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis Epidérmica Tóxica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			Mialgia Artropatía Miopatía Artralgia	Inflamación ósea Tenosinovitis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria	Polaquiuria Micción urgente Hematuria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Dolor Reacción en el lugar de la inyección	Edema periférico Pirexia Hipertrofia Empeoramiento del estado clínico	Edema Astenia Inflamación en el lugar de la inyección Dolor en el lugar de la inyección

				Induración en el lugar de la inyección Absceso estéril en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de inyección Escalofríos Nódulo Sed Dolor torácico Aumento de peso
<b>Exploraciones complementarias</b>			Anticuerpos antinucleares positivos Aumento de la velocidad de sedimentación globular	Aumento de la urea sanguínea Aumento de ácido úrico en sangre Aumento de creatinina sérica Prueba de la función hepática anormal Aumento de leucocitos Murmullo cardiaco
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				Fractura espinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Daño hepático grave

<sup>1</sup> Generalmente, la aparición de metrorragia durante la continuación del tratamiento (posterior al posible sangrado por retirada en el primer mes de tratamiento) debe evaluarse como un signo potencial de infra-dosificación. En consecuencia, debe determinarse la supresión pituitaria mediante un test LHRH.

\*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

\*\* Al igual que en otros medicamentos de esta clase, se han notificado casos muy raros de apoplejía pituitaria tras la administración inicial en pacientes con adenoma pituitario

#### 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](http://www.notificaRAM.es)

#### Población pediátrica

En la fase inicial del tratamiento se produce un aumento exacerbado de los niveles de hormonas sexuales a corto plazo, seguido de un descenso a valores dentro del rango prepuberal. Debido a este efecto farmacológico, las reacciones adversas pueden ocurrir especialmente al inicio del tratamiento.

Se han notificado acontecimientos psiquiátricos en pacientes que reciben tratamiento con agonistas de GnRH. Los casos recogidos durante la post-comercialización, con esta clase de fármacos, incluían síntomas de inestabilidad emocional, como llanto, irritabilidad, impaciencia, ira y agresión. No se ha establecido una relación definitiva causa-efecto entre el tratamiento con los agonistas GnRH y estos acontecimientos.

Durante el tratamiento con leuprorelina se debe monitorizar a los pacientes debido al desarrollo o empeoramiento de los síntomas psiquiátricos.

La Tabla 2 presenta todas las reacciones adversas y sus frecuencias, recogidas en los ensayos clínicos en niños con pubertad precoz con las dosis de 3,75 mg (Ginecrin depot), 7,5 mg, 11,25 mg y 15 mg y en la experiencia postcomercialización.

<b>Clasificación por grupos y sistemas (SOC)</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>No conocida</b>
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Inestabilidad emocional	Nerviosismo Depresión*	Cambios de humor* Aumento de la libido Insomnio Trastornos del sueño Ansiedad Ideas delirantes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea	Somnolencia Síncope Hiperquinesia	Mareo Parestesia Letargia Alteración de la memoria Disgeusia Hipoestesia Neuropatía periférica Accidente cerebrovascular Pérdida de consciencia Parálisis Neuromiopatía Convulsiones
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		Ginecomastia Vulvovaginitis <sup>1</sup> Hemorragia vaginal <sup>1</sup> Secreción vaginal <sup>1</sup>	Trastorno de cérvix Dismenorrea Trastorno menstrual Agrandamiento de la mama Dolor de mama Feminización adquirida	Dolor mamario a la palpación Atrofia testicular Metrorragia <sup>1</sup> Trastorno testicular Dolor prostático
<b>Infecciones e infestaciones</b>			Infección Rinitis Influenza Faringitis Sinusitis	Neumonía Infección del tracto urinario
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)</b>			Neoplasia de cérvix	Cáncer de piel
<b>Trastornos endocrinos</b>			Pubertad precoz Bocio	Apoplejía de la pituitaria**
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Crecimiento retardado Aumento de peso anormal	Aumento del apetito	Diabetes mellitus Hipoglucemia Deshidratación Hiperlipidemia

				Hiperfosfatemia Hipoproteinemia
<b>Trastornos oculares</b>				Visión borrosa Trastorno ocular Alteración visual Ambliopía Sequedad ocular
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>				Tinnitus Audición alterada
<b>Trastornos cardiacos</b>			Bradicardia	Arritmia Taquicardia
<b>Trastornos vasculares</b>		Vasodilatación	Trastorno vascular periférico	Linfedema Trombosis Hipotensión Hipertensión Sofocos Rubefacción
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis Asma	Disnea Tos Trastorno respiratorio Congestión de los senos paranasales
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Calambres abdominales Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento  Disfagia Gingivitis Dispepsia	Hemorragia gastrointestinal Distensión abdominal Diarrea Sequedad de boca Trastorno gastrointestinal Úlcera péptica
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Acné Erupción Olor anormal de piel Eritema multiforme	Alopecia Hirsutismo Trastorno del cabello Trastorno en las uñas Leucoderma Hipertrofia de piel Púrpura	Equimosis Sequedad de piel Reacción de fotosensibilidad Dermatitis Crecimiento anormal del cabello Prurito Trastorno de la pigmentación Lesión cutánea Hiperhidrosis Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			Mialgia Artropatía Miopatía Artralgia	Inflamación ósea Tenosinovitis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Incontinencia urinaria	Polaquiuria Micción urgente Hematuria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Dolor Reacción en el lugar de la	Edema periférico Pirexia Hipertrofia	Edema Astenia Inflamación en el lugar de

		inyección	Empeoramiento del estado clínico	la inyección Dolor en el lugar de la inyección Induración en el lugar de la inyección Absceso estéril en el lugar de la inyección Hematoma en el lugar de inyección Escalofríos Nódulo Sed Dolor torácico Aumento de peso
<b>Exploraciones complementarias</b>			Anticuerpos antinucleares positivos Aumento de la velocidad de sedimentación globular	Aumento de la urea sanguínea Aumento de ácido úrico en sangre Aumento de creatinina sérica Prueba de la función hepática anormal Aumento de leucocitos Murmullo cardiaco
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				Fractura espinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				Daño hepático grave

<sup>1</sup> Generalmente, la aparición de metrorragia durante la continuación del tratamiento (posterior al posible sangrado por retirada en el primer mes de tratamiento) debe evaluarse como un signo potencial de infra-dosificación. En consecuencia, debe determinarse la supresión pituitaria mediante un test LHRH.

\*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

\*\* Al igual que en otros medicamentos de esta clase, se han notificado casos muy raros de apoplejía pituitaria tras la administración inicial en pacientes con adenoma pituitario

#### 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](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9. Sobredosis**

No existe experiencia clínica de los efectos de una sobredosis de acetato de leuprorelina. En los ensayos clínicos iniciales con la administración diaria vía subcutánea, se observó que la administración de dosis tan elevadas como 20 mg/día durante 2 años no dio lugar a efectos secundarios distintos a los que se manifiestan con dosis de 1 mg/día.

En estudios animales, dosis de aproximadamente 133\* veces la dosis humana recomendada provocó disnea, disminución de la actividad e irritación local en el lugar de la inyección. En casos de sobredosis, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

**\*NOTA:** El margen de seguridad ha sido calculado basándose en la cantidad total de acetato de leuprorelina en la formulación de la dosis disponible más alta y asumiendo que el fármaco se liberaba en un único día.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

*Grupo farmacoterapéutico:* análogos de la hormona liberadora de gonadotropina *Código ATC:*L02AE02

El acetato de leuprorelina es un nonapéptido sintético análogo a la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH o LH-RH). El nombre químico es de 5-oxo-L-propil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-prolina etilamida monoacetato.

GINECRIN DEPOT se presenta en un vial que contiene microesferas liofilizadas estériles que tienen incorporado el acetato de leuprorelina en un copolímero biodegradable de ácido láctico y glicólico. Cuando el contenido del vial se mezcla con el disolvente se obtiene una suspensión que se administra por vía intramuscular, una vez al mes.

El acetato de leuprorelina, agonista de la hormona LH-RH, administrado continuamente y a dosis terapéuticas actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropinas. La administración prolongada de acetato de leuprorelina provoca una inhibición de la esteroidogénesis ovárica y testicular, después de un estímulo inicial de la misma. Este efecto es reversible cuando se suspende la terapia con el fármaco.

La administración de leuprorelina provoca un incremento inicial en los niveles de esteroides gonadales, tanto en el hombre como en la mujer. Sin embargo con la administración continuada los niveles de gonadotropinas descienden, así como los niveles de esteroides sexuales. En el hombre, la testosterona disminuye hasta niveles similares a los del estado de castración o pre-puberales. En la mujer pre-menopáusica, el estradiol y los andrógenos disminuyen hasta niveles post-menopáusicos o pre-puberales. Estos cambios hormonales tienen lugar habitualmente durante el mes siguiente al inicio del tratamiento.

Teniendo en cuenta que los estrógenos estimulan el crecimiento de los fibromas uterinos y del tejido endometrial, la terapia con acetato de leuprorelina está basada en la supresión de la producción de estrógenos.

#### *Población pediátrica:*

La administración de leuprorelina acetato depot provoca la supresión reversible de la liberación pituitaria de gonadotropina, con la consecuente disminución de los niveles de estradiol (E2) o testosterona a valores en el rango de la etapa prepuberal.

La estimulación inicial de las gónadas (reagudización) puede causar sangrado vaginal en niñas que ya se encontraban en periodo post-menarquia al inicio del tratamiento. Así mismo, al inicio del tratamiento puede ocurrir sangrado por retirada. Normalmente el sangrado cesa con el progreso del tratamiento.

Se pueden demostrar los siguientes efectos terapéuticos:

- Supresión de los niveles de gonadotropina basales y estimulados a los niveles pre-puberal.
- Supresión del aumento prematuro de los niveles de hormonas sexuales a los niveles pre-puberal e interrupción de la menstruación prematura.
- Interrupción/involución del desarrollo somático de la pubertad (Escalas de Tanner)
- Mejora/normalización de la relación entre edad cronológica y edad ósea.

- Prevención de la aceleración progresiva de la edad ósea
- Disminución de la velocidad de crecimiento y normalización de ésta.
- Aumento de la estatura final.

El tratamiento produce la supresión de la activación patológica y prematura del eje hipotalámico-pituitario-gonadal, de acuerdo a la etapa prepuberal.

En un ensayo clínico a largo plazo en niños tratados con leuprorelina con dosis mensuales de hasta 15 mg por más de 4 años, se observó la reanudación de la progresión puberal tras la finalización del tratamiento. El seguimiento hasta la edad adulta de 20 individuos mujeres mostró un 80% de ciclos menstruales normales y 12 embarazos en 7 de las 20 mujeres, incluyendo embarazos múltiples para 4 individuos.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

El acetato de leuprorelina no es activo cuando se administra por vía oral. La biodisponibilidad de este fármaco es comparable por vía subcutánea e intramuscular.

El metabolismo, distribución y excreción del acetato de leuprorelina no se ha determinado completamente en el hombre.

Con la administración vía intramuscular de GINECRIN DEPOT las concentraciones plasmáticas de acetato de leuprorelina, se mantienen durante un mes.

Después de la administración de la inyección mensual hay una liberación inicial de acetato de leuprorelina pasando a una liberación sostenida durante el periodo de un mes. Se detectan niveles terapéuticos de acetato de leuprorelina durante cuatro semanas como mínimo. Del 85 al 100% de la dosis se libera durante el periodo de un mes.

No ha sido determinada la farmacocinética del fármaco en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

### **Población pediátrica**

La figura 1 presenta los niveles séricos de leuprorelina tras la administración subcutánea única de acetato de leuprorelina depot a una dosis de 30 µg/kg de peso corporal. El pico en los niveles séricos se alcanza 60 minutos después de la administración ( $7,81 \pm 3,59$  ng/ml)- El AUC<sub>0-672</sub> es  $105,78 \pm 52,40$  ng x hora/ml.

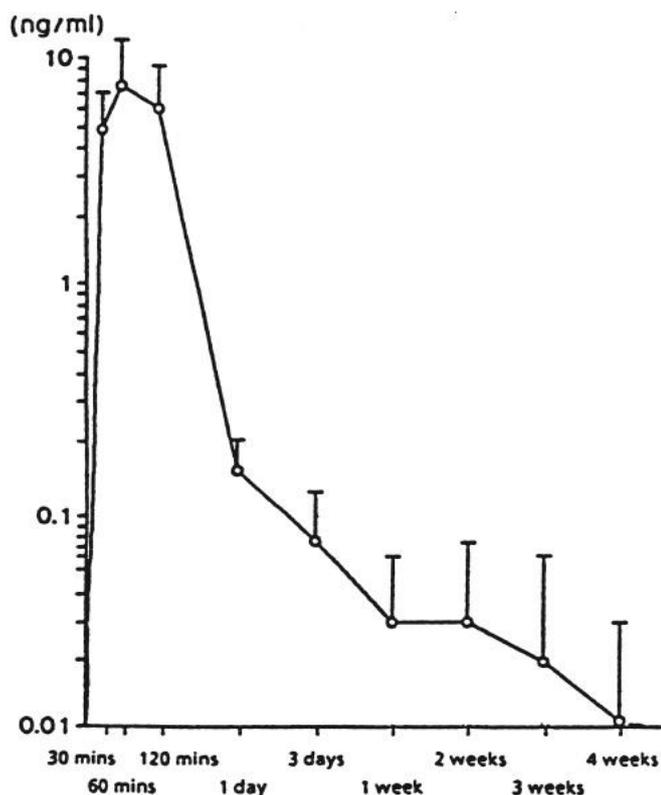


Figura 1: Niveles séricos de Leuporelina tras una única administración subcutánea de 30 µg/kg de peso corporal de leuporelina acetato en su formulación depot (n=6) (Media± D.S).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

#### Efectos mutagénicos

Se han realizado estudios de mutagenicidad con acetato de leuporelina 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 leuporelina 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

Leuporelina puede reducir la fertilidad en machos y hembras. La administración de acetato de leuporelina 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 depot tanto en humanos como en animales.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Por vial: Gelatina, copolímero de ácido láctico/ácido glicólico y manitol.

Por ampolla de disolvente: Carboximetilcelulosa sódica, manitol, polisorbato y agua para preparaciones inyectables.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

Tres años.

Aunque se ha demostrado que la suspensión puede ser estable durante 24 horas después de la reconstitución, se debe desechar si no se usa inmediatamente, ya que no contiene ningún conservante

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

GINECRIN DEPOT se presenta en un envase que contiene un vial con 3,75 mg de acetato de leuprorelina, una ampolla con 2 ml de disolvente, una jeringuilla con dos agujas de 22G y una toallita.

### **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 la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

59344

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

Junio 2007.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2024