



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-68393296-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-68393296-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO / ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg , 22,5 y 45 mg; aprobada por Certificado N° 50.679.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma MONTE VERDE S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ELIGARD / ACETATO DE LEUPROLIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: INYECTABLE

LIOFILIZADO / ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg , 22,5 y 45 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82379065-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-82378690-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.679, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-68393296-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.07 09:43:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.07 09:43:09 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO

ELIGARD®
ACETATO DE LEUPROLIDA 7,5 mg, 22,5 mg y 45 mg
Injectable liofilizado

Industria Norteamericana.
Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

ELIGARD® 7,5 mg

Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolida acetato	7,5 mg
50:50 Poli (DL-láctido-co-glicólido)	82,5 mg
N-metil-2-pirrolidona	160 mg

Cada Jeringa prellenada A (Atrigel® sistema de liberación) contiene:

(50:50) Poli (DL-láctido-co-glicólido)	117 mg
N-metil-2-pirrolidona	226 mg

Cada jeringa prellenada B contiene:

Leuprolida acetato	10,6 mg
--------------------	---------

ELIGARD 7,5 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. ELIGARD 7,5 mg es administrado una vez al mes por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 50:50 de DL-láctido conteniendo grupos terminales de carboxilo, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido libera 7,5 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 7 mg de leuprolida base libre) disuelto en

160 mg de N-metil-2-pirrolidona y 82,5 mg de poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 250 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.250 ml.

ELIGARD® 22,5 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolida acetato	22,5 mg
50:50 Poli (DL-láctido-co-glicólido)	158,6 mg
N-metil-2-pirrolidona	193,9 mg

- Cada Jeringa prellenada A (Atrigel® sistema de liberación) contiene:

(75:25) Poli (DL-láctido-co-glicólido)	206 mg
N-metil-2-pirrolidona	251 mg

- Cada jeringa prellenada B contiene:

Leuprolida acetato	29,2 mg
--------------------	---------



ELIGARD 22,5 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. Leuprolida acetato 22,5 mg es administrado una vez cada tres meses por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 75:25 de DL-láctido conteniendo grupos terminales de carboxilo, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido libera 22,5 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 21 mg de leuprolida base libre) disuelto en 242 mg de N-metil-2-pirrolidona y 198 mg poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 375 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.375 ml.

ELIGARD® 45 mg

- Cada jeringa reconstituida dispensa:

Leuprolida acetato	45 mg
85:15 Poli (DL-láctido-co-glicólido)	165 mg
N-metil-2-pirrolidona	165 mg

- Cada Jeringa prellenada A (Atrige[®] sistema de liberación) contiene:

(85:15) Poli (DL-láctido-co-glicólido)	217 mg
N-metil-2-pirrolidona	217 mg

- Cada jeringa prellenada B contiene:

Leuprolida acetato	59,2 mg
--------------------	---------

ELIGARD 45 mg se presenta con dos jeringas prellenadas separadas, estériles, cuyos contenidos son mezclados de inmediato previo a la administración. Ambas jeringas son unidas y el producto de dosis única es mezclado hasta homogeneización. Leuprolida acetato 45 mg es administrado una vez cada seis meses por vía subcutánea, donde forma un depósito sólido de liberación de droga.

La Jeringa A contiene el Sistema de Liberación ATRIGEL y la Jeringa B contiene leuprolida acetato. ATRIGEL es un sistema de liberación polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica (poli-DL-láctido-co-glicólido) (PLG) biodegradable disuelto en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP). PLG es un co-polímero con una ratio molar 85:15 de DL-láctido conteniendo grupos terminales de carboxilo, La segunda jeringa contiene leuprolida acetato y el producto constituido libera 45 mg de leuprolida acetato en el momento de la inyección subcutánea (equivalente a 42 mg de leuprolida base libre) disuelto en 165 mg de N-metil-2-pirrolidona y 165 mg poli (DL-láctido-co-glicólido). El peso aproximado de la formulación administrada es de 375 mg. El volumen aproximado a inyectar es de 0.375 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT



DESCRIPCIÓN

ELIGARD® es una formulación polimérica estéril de acetato de leuprolide, un agonista de la GnRH, para inyección subcutánea. Está diseñado para liberar acetato de leuprolide a una velocidad controlada a lo largo de un período terapéutico de uno, tres, cuatro o seis meses. El acetato de leuprolide es un análogo nonapéptido sintético de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que se encuentra en forma natural. Cuando se administra en forma continua, inhibe la secreción de gonadotropina hipofisaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica. El análogo posee mayor potencia que la hormona natural. El nombre químico es 5-oxo-L-prolil-L-histidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-N-etil-L-acetato de prolinamida (sal).

ELIGARD® es prellenado y suministrado en dos jeringas estériles distintas cuyo contenido se mezcla inmediatamente antes de la administración. Las dos jeringas se unen y el producto de dosis única se mezcla hasta que esté homogéneo. ELIGARD® se administra por vía subcutánea, donde se forma un sólido depósito para la liberación del fármaco.

Una jeringa contiene el sistema de distribución ATRIGEL® y la otra contiene acetato de leuprolide. ATRIGEL® es un sistema de distribución polimérico (sin contenido de gelatina) que consiste en una formulación polimérica poli (DL-láctido-co-glicólido) (PLGH o PLG) biodegradable disuelta en un solvente biocompatible, N-metil-2-pirrolidona (NMP).

Consulte la siguiente tabla si desea obtener información sobre la composición del sistema de distribución y la formulación del producto reconstituido para cada producto ELIGARD®

INDICACIONES

Eligard® está indicado para el tratamiento paliativo de cáncer de próstata avanzado.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El acetato de leuprolide, un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), actúa como un potente inhibidor de la secreción de gonadotropina cuando se administra en forma continua en dosis terapéuticas. Estudios en animales y en humanos indican que, después de una estimulación inicial, la administración crónica de acetato de leuprolide resulta en la supresión de la esteroidogénesis testicular y ovárica. Este efecto se revierte al suspender el tratamiento farmacológico.

En humanos, la administración de acetato de leuprolide resulta en un incremento inicial de los niveles de circulación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculo-estimulante (FSH), lo cual lleva a un aumento pasajero de los niveles de los esteroides gonadales (testosterona y dihidrotestosterona en hombres, y estrona y estradiol en mujeres premenopáusicas). No obstante, la administración continua de acetato de leuprolide resulta en la disminución de los niveles de LH y FSH. En los hombres, la testosterona se reduce por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL). Estas disminuciones se producen dentro de dos a cuatro semanas después del inicio del tratamiento. Estudios a largo plazo demostraron que la continuación de la terapia con acetato de leuprolide mantiene la testosterona por debajo del nivel de castración por hasta siete años.

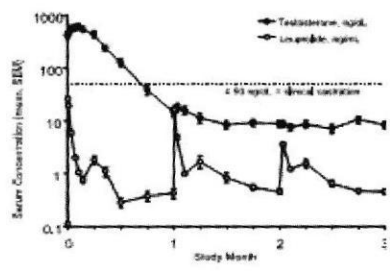
FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

ELIGARD® 7,5 mg

En la figura 1, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante tres inyecciones administradas una vez por mes a 20 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolide tras la inyección inicial aumentó a 25,3 ng/mL (C_{max}) aproximadamente 5 horas después de la inyección. Después del incremento inicial tras cada inyección, las concentraciones séricas se mantuvieron relativamente constantes (0,28 – 2,00 ng/mL).

Figura 1. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 20) a ELIGARD® 7,5 mg – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en los Meses 1 y 2

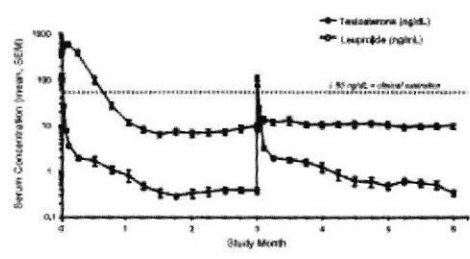


Un número reducido de los puntos temporales de muestreo resultó en una disminución aparente de los valores de $C_{máx}$ con las segundas y terceras dosis de ELIGARD 7,5 mg (Figura 1).

ELIGARD® 22,5 mg

En la figura 2, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante dos inyecciones administradas cada tres meses (ELIGARD® 22,5 mg) a 22 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolide aumentó a 127 ng/mL y 107 ng/mL aproximadamente 5 horas después de la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Después del incremento inicial tras cada inyección, las concentraciones séricas se mantuvieron relativamente constantes (0,2 - 2,0 ng/mL).

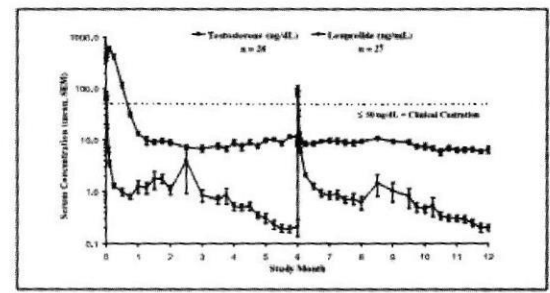
Figura 2. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 22) a ELIGARD® 22,5 mg – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en el Mes 3



ELIGARD® 45 mg

En la figura 3, se muestra la farmacocinética/farmacodinamia observada durante inyecciones administradas al inicio y a los seis meses (ELIGARD® 45 mg) a 27 pacientes con cáncer de próstata avanzado. La media de las concentraciones séricas de leuprolide aumentó a 82 ng/mL y 102 ng/mL ($C_{máx}$) aproximadamente 4,5 horas después de la aplicación de la primera y la segunda inyección, respectivamente. Después del incremento inicial tras cada inyección, la media de las concentraciones séricas se mantuvo relativamente constante (0,2 - 2,0 ng/mL).

Figura 3. Respuesta farmacocinética/farmacodinámica (n = 27) a ELIGARD® 45 mg – Pacientes que recibieron dosis al inicio y en el Mes 6



No hubo evidencia de acumulación significativa durante la repetición de la dosis. Ocasionalmente, se observaron concentraciones plasmáticas no detectables de leuprolide durante la administración de ELIGARD®, pero los niveles de testosterona se mantuvieron en los niveles de castración.



Distribución: La media del volumen de distribución de leuprolide en estado estacionario tras la administración como bolo intravenoso a voluntarios sanos masculinos fue de 27 l. La unión *in vitro* a proteínas plasmáticas humanas osciló entre el 43% y el 49%.

Metabolismo: En voluntarios sanos masculinos, 1 bolo de 1 mg de leuprolide administrado por vía intravenosa reveló que la media de aclaramiento sistémico fue de 8,34 l/h, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 3 horas sobre la base de un modelo bicompartimental.

No se realizó ningún estudio de metabolismo con ELIGARD®. Tras la administración de diferentes formulaciones de acetato de leuprolide, el metabolito principal de acetato de leuprolide es un metabolito pentapéptido (M-1).

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

Geriátricos: ver uso en Poblaciones Especiales

Raza: En los pacientes estudiados, la media de las concentraciones séricas de leuprolide fue similar independientemente de la raza. Consultar la Tabla 1 a fin de obtener información sobre la distribución de los pacientes en estudio por raza.

Tabla 1. Caracterización de los pacientes en estudio según la raza

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

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

FARMACODINAMIA:

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

El tratamiento mensual continuo con ELIGARD® 7,5 mg mantuvo la supresión de testosterona a nivel de castración durante todo el estudio. Una vez lograda la supresión a nivel de castración, no se produjeron elevaciones de las concentraciones de testosterona por encima del umbral de castración (> 50 ng/dL) en ningún momento durante el estudio (Figura 1).

Un paciente recibió menos de una dosis completa de ELIGARD 22,5 mg en el basal, nunca alcanzó la supresión y se retiró del estudio el Día 73. De los 116 pacientes que permanecieron en el estudio, 115 (99%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración para el Mes 1 (Día 28). Para el Día 35, 116 (100%) tuvieron niveles séricos de testosterona por debajo del umbral de castración. Una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente ($<1\%$) demostró elevación aislada (concentraciones > 50 ng/dL después de alcanzar los niveles de castración) tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció por debajo del umbral de castración tras la segunda inyección (Figura 2).

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

Cuando se administra por vía oral, el acetato de leuprolide no es activo.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, abierto, con cada formulación de ELIGARD® (7,5 mg; 22,5 mg y 45 mg) en pacientes con cáncer de próstata en estadios A a D (según el sistema Jewett) que recibieron por lo menos una única inyección del fármaco en estudio (Tabla 2). Estos estudios evaluaron el logro y el mantenimiento de la supresión de la testosterona sérica a nivel de castración durante la terapia (Figuras 5-7).

Durante el estudio AGL9904 en el que se utilizó ELIGARD® 7,5 mg, una vez que se logró la supresión de la testosterona, ningún paciente (0%) demostró elevación (concentración > 50 ng/dL) en ningún momento del estudio.

Durante el estudio AGL9909 en el que se utilizó ELIGARD® 22,5 mg, una vez que se logró la

supresión de testosterona, sólo un paciente (< 1%) demostró elevación tras la inyección inicial. Ese paciente permaneció por debajo del umbral de castración luego de la segunda inyección. Durante el estudio AGL0205 en el que se utilizó ELIGARD® 45 mg, una vez que se logró la supresión de testosterona, un paciente (< 1%) demostró elevación. Este paciente alcanzó la supresión a nivel de castración el Día 21 y la mantuvo hasta el Día 308 cuando el nivel de testosterona se elevó a 112 ng/dL. En el Mes 12 (Día 336), la testosterona fue de 210 ng/dL.

Tabla 2. Resumen de los estudios clínicos con ELIGARD®

		7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número del estudio		AGL9904	AGL9909	AGL0205
Cantidad total de pacientes		120 (117 finalizaron)	117 ² (111 finalizaron ³)	111 (103 finalizaron ⁵)
Estadios según Jewett	Estadio A	-	2	5
	Estadio B	-	19	43
	Estadio C	89	60	19
	Estadio D	31	36	44
Tratamiento		6 inyecciones mensuales	1 inyección (4 pacientes) 2 inyecciones, 1 cada 3 meses (113 pacientes)	1 inyección (5 pacientes) 2 inyecciones, 1 cada seis meses (106 pacientes)
Duración del tratamiento		6 meses	6 meses	12 meses
Media de la concentración de testosterona (ng/dL)	Basal	361,3	367,1	367,7
	Día 2	574,6 (Día 3)	588,0	588,6
	Día 14	Por debajo del basal (Día 10)	Por debajo del basal	Por debajo del basal
	Día 28	21,8	27,7 (Día 21)	16,7
	Final	6,1	10,1	12,6
Cant. de pacientes por debajo del umbral de castración (≤ 50 ng/dL)	Día 28	112 de 119 (94,1%)	115 de 116 (99%)	108 de 109 (99,1%)
	Día 35	-	116 (100%)	-
	Día 42	119 (100%)	-	-
	Final	117 ¹ (100%)	111 (100%)	102 (99%)

1. Dos pacientes abandonaron por razones no relacionadas con el fármaco.
2. Un paciente recibió menos de una dosis completa en el basal, nunca logró la supresión, y fue retirado el Día 73 y recibió un tratamiento alternativo.
3. Todos los pacientes no evaluables que lograron el nivel de castración para el Día 28 mantuvieron ese nivel en cada punto temporal hasta la retirada, inclusive.
4. Dos pacientes fueron retirados antes de la extracción de sangre del Mes 1. Un paciente no logró el nivel de castración y fue retirado el Día 85. Los 5 pacientes no evaluables que lograron el nivel de castración para el Día 28 mantuvieron ese nivel en cada punto temporal hasta la retirada, inclusive.

Figura 4. ELIGARD® 7,5 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 117)

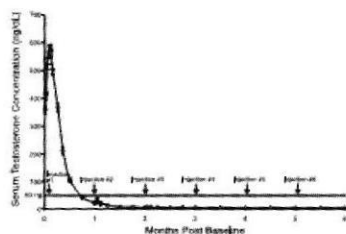


Figura 5. ELIGARD® 22,5 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 111)

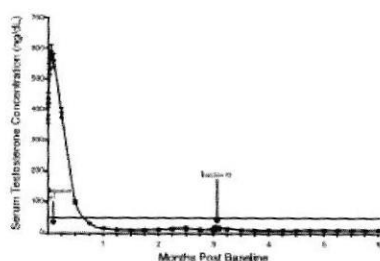
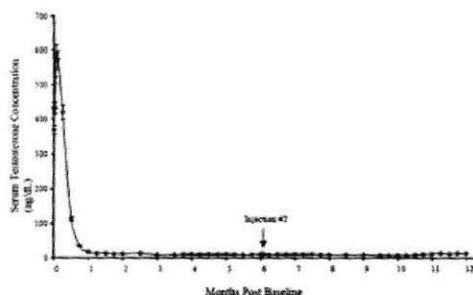


Figura 6. ELIGARD® 45 mg - Media de concentraciones séricas de testosterona (n = 103)



El PSA sérico disminuyó en todos los pacientes en todos los estudios cuyos valores basales se encontraban por encima del límite normal. Consultar la Tabla 3 para obtener un resumen de la efectividad de ELIGARD® para reducir los valores séricos de PSA.

Tabla 3. Efecto de ELIGARD® sobre los valores séricos del PSA en el paciente

ELIGARD®	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Media de reducción del PSA al final del estudio	94%	98%	97%
Pacientes con PSA normal al final del estudio*	94%	91%	95%

*Entre pacientes que presentaron niveles elevados en el basal.

Otros criterios secundarios de valoración de eficacia incluyeron estado de desempeño de la OMS, dolor en los huesos, dolor al orinar y signos y síntomas que involucran el sistema urinario. Consulte la Tabla 4 para obtener un resumen de estos criterios de valoración.

Tabla 4. Criterios secundarios de valoración de eficacia

ELIGARD®		7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Basal	Estado de la OMS = 0 ¹	88%	94%	90%
	Estado de la OMS = 1 ²	11%	6%	7%
	Estado de la OMS = 2 ³			3%
	Media del dolor en los huesos ⁴ (rango)	1,22 (1-9)	1,20 (1-9)	1,38 (1-7)
	Media del dolor al orinar (rango)	1,12 (1-5)	1,02 (1-2)	1,22 (1-8)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Baja	1,09 (1-4)	Baja
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	102 (85%)	96 (82%)	89 (80%)
		Mes 6	Mes 6	Mes 12
Seguimiento	Estado de la OMS = 0	Sin cambios	96%	94%
	Estado de la OMS = 1	Sin cambios	4%	5%
	Estado de la OMS = 2			1%
	Media de dolor en los huesos (rango)	1,26 (1-7)	1,22 (1-5)	1,31 (1-8)
	Media de dolor al orinar (rango)	1,07 (1-8)	1,10 (1-8)	1,07 (1-5)
	Media de signos y síntomas del sistema urinario (rango)	Disminuyó de forma moderada	1,18 (1-7)	Disminuyó de forma moderada
	Cantidad de pacientes con anomalías prostáticas	77 (64%)	76 (65%)	60 (58%)

1. Estado de la OMS = 0 clasificado como "completamente activo".
2. Estado de la OMS = 1 clasificado como "limitado en actividades que requieren esfuerzo, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo liviano o sedentario".
3. Estado de la OMS = 2 clasificado como "ambulatorio pero incapaz de realizar actividades".
4. Escala de puntaje del dolor: 1 (sin dolor) a 10 (máximo dolor).

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Al igual que con otros agentes similares, se recomienda el uso de guantes durante la mezcla y la administración.¹

ELIGARD® se administra y proporciona una liberación continua de acetato de leuprolide durante un período de tratamiento de uno, tres, cuatro o seis meses (Tabla 5). La inyección distribuye la dosis de acetato de leuprolide incorporada en una formulación polimérica.

Tabla 5. Dosis recomendada de ELIGARD®

Dosis	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Dosis recomendada	1 inyección por mes	1 inyección cada 3 meses	1 inyección cada 6 meses

Al igual que con otros fármacos administrados mediante inyección subcutánea, el lugar de inyección debe variar periódicamente. El lugar específico elegido para aplicar la inyección debe ser un área con suficiente tejido subcutáneo blando o flojo. En ensayos clínicos, la inyección se administró en la parte superior o media del abdomen. Evitar áreas con tejido subcutáneo fibroso o grueso o lugares que podrían restregarse o comprimirse (esto es, con un cinturón o ropa ajustada en la cintura).

Procedimiento de mezclado

IMPORTANTE: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de usarlo. Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.

Siga las instrucciones para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® antes de la administración:

ELIGARD® se envasa en dos bandejas termoformadas. Cada caja contiene:

- Una jeringa estéril (Jeringa A), prellenada con el sistema de distribución ATRIGEL®
- Una jeringa estéril (Jeringa B) prellenada con polvo de acetato de leuprolide
- Un vástago del émbolo blanco largo para uso con la Jeringa B
- Una aguja estéril o Una aguja estéril de seguridad
- Paquetes de desecantes

1. En un lugar limpio, abra todos los envases y extraiga el contenido. Elimine los paquetes de desecantes.

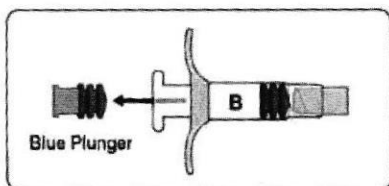


Figura 1

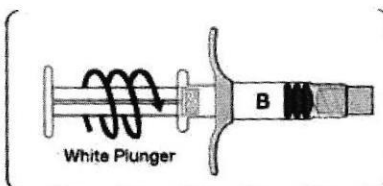


Figura 2

2. Retire el vástago del émbolo corto azul con el tapón gris adherido de la Jeringa B y deseche (Figura 1). Gire el vástago del émbolo largo, blanco, de reemplazo, dentro del tapón primario gris que queda en la Jeringa B (Figura 2).

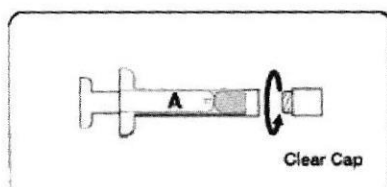


Figura 3

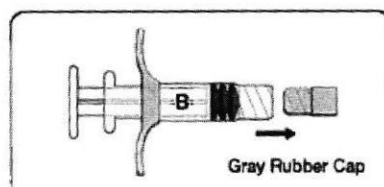


Figura 4

3. Desenrosque el protector transparente de la jeringa A (Figura 3). Elimine el protector gris de goma de la Jeringa B (Figura 4).

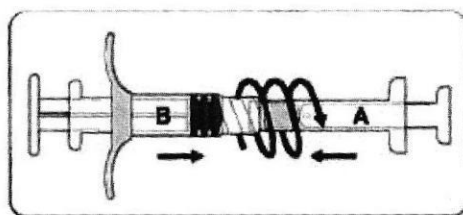


Figura 5

4. Acople bien las dos jeringas presionando y girando hasta que queden aseguradas (Figura 5).

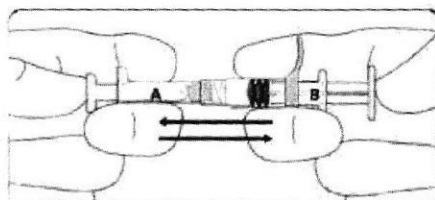


Figura 6

5. Inyecte el contenido de líquido de la Jeringa A en la Jeringa B que contiene acetato de leuprolide. Mezcle bien el producto empujando el contenido hacia atrás y adelante entre las jeringas para obtener una suspensión uniforme (Figura 6). Una vez que se mezcla por completo, la suspensión tendrá un aspecto de color marrón claro a marrón (ELIGARD® 7,5 mg) o incoloro a amarillo claro (ELIGARD® 22,5 mg y 45 mg). **Por favor tenga en cuenta que el producto debe mezclarse tal como se describe. No lo agite ya que NO se mezclará adecuadamente.**

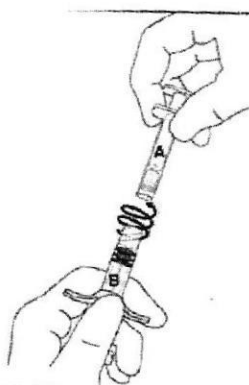


Figura 7

6. Luego del mezclado, mantenga las jeringas en forma vertical con la jeringa B abajo. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la Jeringa B (jeringa corta, ancha) oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retirando suavemente el émbolo de la jeringa B. Desenrosque la Jeringa A mientras continúa empujando el émbolo de la Jeringa A (Figura 7). **Nota: en la formulación quedarán pequeñas burbujas de aire. Esto es aceptable.**

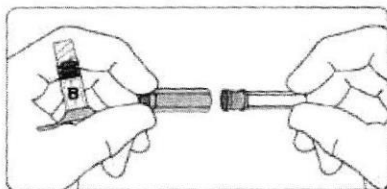


Figura 8



Figura 9

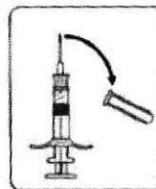


Figura 10

[Corresponde al kit de ELIGARD de uso único de un sistema de mezcla de dos jeringas con aguja estéril]

7. Mantenga la Jeringa B en posición vertical. Quite el protector de la base del cartucho de la aguja estéril haciéndolo girar (Figura 8). Coloque el cartucho de la aguja en el extremo de la Jeringa B (Figura 9) empujando y haciendo girar la aguja hasta que esté ubicada firmemente. No haga sobregirar la aguja en la jeringa porque puede salirse la tapa. Retire el protector transparente del cartucho de la aguja antes de la administración (Figura 10).

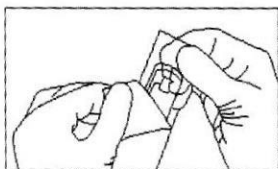


Figura 11

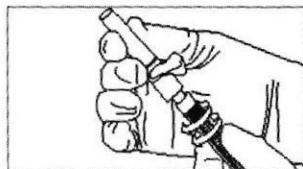


Figura 12

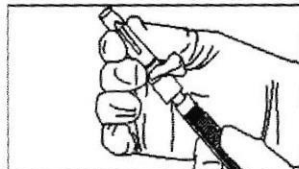


Figura 13

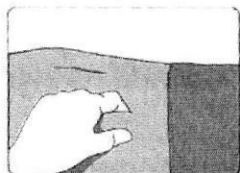
[Corresponde al kit de ELIGARD® de uso único de un sistema de mezcla de dos jeringas con aguja de seguridad estéril]

8. Mantenga la jeringa B en posición vertical. Abra el paquete de la aguja de seguridad estéril quitando la solapa de papel y retire la aguja de seguridad (Figura 11). Asegure la aguja al extremo de la jeringa B sosteniendo la funda protectora de la aguja y girando la jeringa en el sentido de las agujas del reloj para colocar completamente la aguja (Figura 12). Retire la funda protectora de la aguja antes de la administración (Figura 13).

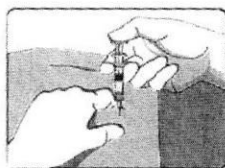
Procedimiento de administración

IMPORTANTE: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de mezclarlo. Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.

1. Como lugar de aplicación, elija un lugar en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar con suficiente tejido subcutáneo que no posea pigmentación, nódulos, lesiones o vello en exceso. Como se puede variar el lugar de inyección para la inyección, elija un área que no se haya utilizado recientemente.
2. Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol.
3. Utilizando el pulgar y el índice de su mano no dominante y abulte el al área de la piel en torno al lugar de inyección



4. Utilizando su mano dominante, inserte la aguja rápidamente con un ángulo de 90° en la superficie de la piel. La profundidad de la penetración dependerá del volumen de tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Una vez insertada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante.



5. Inyecte el fármaco empujando lenta y sostenidamente. Presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía.
6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción.

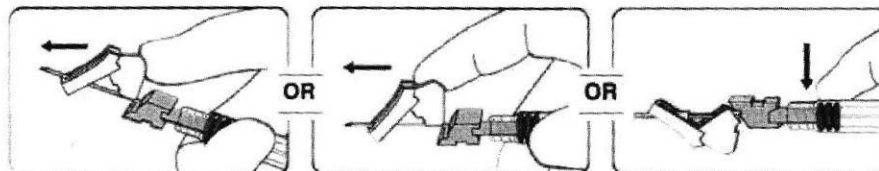


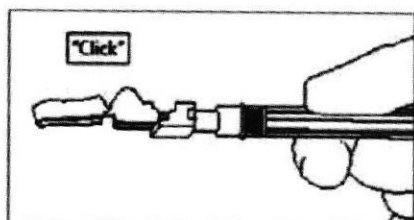
Figura 14

Figura 15

Figura 16

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

Figura 17



[El paso 7 aplica solamente al kit de uso único de ELIGARD® de un sistema de mezcla de dos jeringas con **aguja de seguridad estéril.**]

7. Inmediatamente después de retirar la aguja, active la cubierta de seguridad en la aguja usando un pulgar (Figura 14) o dedo (Figura 15) o superficie plana (Figura 16) para empujarla hasta que cubra por completo la punta de la aguja y quede fija en su lugar. El sonido de un clic verifica la posición de bloqueo de la cubierta de seguridad (Figura 17).

8. Deseche todos los componentes de manera segura en un recipiente apropiado para material con riesgo biológico.

POBLACIONES ESPECIALES

Uso pediátrico

No se establecieron la seguridad y la eficacia de ELIGARD® en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

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

Embarazo

Resumen de riesgo

Basado en los hallazgos en estudios animales y en el mecanismo de acción de ELIGARD® puede producirse daño fetal cuando se administra a una embarazada [ver Acción Farmacológica]. No hay datos disponibles en embarazadas para informar el riesgo asociado con la droga. Los cambios hormonales esperados con el uso de ELIGARD® aumentan el riesgo de pérdida del embarazo. En estudios reproductivos y de desarrollo en animales se han observados anomalías fetales luego de la administración de acetato de leuprolide a lo largo del embarazo en ratas. Debe advertirse a las embarazadas y mujeres con potencial capacidad reproductiva del potencial riesgo para el feto.

Datos en animales

En estudios reproductivos y de desarrollo en animales se observaron anomalías mayores fetales, luego de la administración de acetato de leuprolide a lo largo del embarazo. Hubo aumento de la mortalidad fetal y descenso del peso fetal en ratas y conejos. La mortalidad fetal es una consecuencia esperada de las alteraciones hormonales debido a esta droga.

Lactancia

La seguridad y eficacia de ELIGARD® no se ha establecido en mujeres. No hay información con respecto a la presencia de ELIGARD® en leche humana, su efecto en el lactante o en la producción de leche. Ya que muchas drogas se excretan por la leche humana y debido al potencial de eventos adversos serios con ELIGARD® en los lactantes, deberá evaluarse discontinuar la lactancia o la droga, teniendo en consideración la importancia de la droga para la madre.

Mujeres y varones con potencial reproductivo

Infertilidad

Varones

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT



Basado en el mecanismo de acción, ELIGARD® puede alterar la fertilidad en varones con potencial reproductivo
[ver Acción Farmacológica].

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad

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

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:

Reacción de llamarada

ELIGARD® 7,5 mg; 22,5 mg, al igual que otros agonistas de la GnRH, provoca un incremento pasajero en las concentraciones séricas de testosterona durante la primera semana de tratamiento. ELIGARD® 45 mg provoca un aumento pasajero de las concentraciones séricas de testosterona durante las primeras dos semanas de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas o la aparición de nuevos signos y síntomas durante las primeras semanas de tratamiento, incluido dolor en los huesos, neuropatía, hematuria u obstrucción de la salida de la vejiga. En el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado utilizando agonistas de GnRH, se observaron casos de obstrucción ureteral y/o compresión medular, que pueden contribuir a la parálisis con o sin complicaciones fatales.

Los pacientes con lesiones vertebrales metastásicas y/o con obstrucción del tracto urinario deben ser observados de cerca durante las primeras semanas de terapia. Si se desarrolla compresión medular u obstrucción ureteral, debe implementarse el tratamiento estándar para estas complicaciones.

Pruebas de laboratorio

Se debe controlar la respuesta a ELIGARD® midiendo periódicamente las concentraciones séricas de testosterona y del antígeno prostático específico.

En la mayoría de los pacientes, los niveles de testosterona se incrementaron por encima de los valores basales durante la primera semana, y disminuyeron de ahí en más a niveles basales o por debajo de estos hacia fines de la segunda o tercera semana. Por lo general, los niveles de castración se alcanzaron dentro de dos a cuatro semanas.

Los niveles de testosterona de castración se mantuvieron durante el tratamiento con ELIGARD® 7,5 mg. No se produjeron incrementos por encima del nivel de castración en ninguno de los pacientes.

Generalmente, los niveles de castración se mantuvieron durante el tratamiento con ELIGARD® 22,5 mg.

Una vez que se alcanzaron niveles de castración con ELIGARD® 45 mg, sólo un paciente (< 1%) experimentó un rebrote, con niveles de testosterona >50 ng/dL.

Los resultados de las determinaciones de testosterona dependen del método de valoración. Es aconsejable tener en cuenta el tipo y la precisión del método de valoración para tomar decisiones clínicas y terapéuticas adecuadas.

Interacciones entre fármacos y pruebas de laboratorio: la terapia con acetato de leuprolide resulta en la supresión del sistema hipofisario-gonadal. Pueden verse afectados los resultados de estudios diagnósticos de las funciones hipofisarias, gonadotrópicas y gonadales llevados a cabo durante y después de la terapia con leuprolide.

IF-2019-68709272-APN-DGA-ANMAT
Farm. KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Hiperglucemia y diabetes

Se han informado casos de hiperglucemia y un mayor riesgo de desarrollar diabetes en hombres que reciben agonistas de la GnRH. La hiperglucemia puede representar un desarrollo de diabetes mellitus o un empeoramiento del control de la glucemia en pacientes con diabetes. Monitoree periódicamente la glucosa en sangre y/o la hemoglobina glicosilada (HbA1c) en pacientes que reciben agonistas de la GnRH y maneje estas situaciones con las prácticas vigentes para el tratamiento de la hiperglucemia o diabetes.

Enfermedades cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de desarrollar infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en relación con el uso de agonistas de la GnRH en hombres. El riesgo parece bajo sobre la base de los odds ratios informados y debe evaluarse cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovasculares al momento de determinar un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata. Los pacientes que reciben un agonista de la GnRH deben ser monitoreados para detectar síntomas y signos que puedan indicar desarrollo de enfermedad cardiovascular y deben ser manejados de acuerdo con las prácticas clínicas vigentes.

Efecto en el intervalo QT/QTc

La terapia de privación de andrógeno puede prolongar el intervalo QT/QTc. Los proveedores deben considerar si los beneficios de la terapia de privación de andrógeno superan los posibles riesgos en pacientes con síndrome de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, anomalías electrolíticas frecuentes, y en pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Las anomalías electrolíticas deben corregirse. Considerar el monitoreo periódico de electrocardiogramas y electrolitos.

Sistema Respiratorio:

Ha habido informes post-comercialización de neumonitis intersticial asociada con el uso de acetato de leuprolide. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente si el paciente presenta signos o síntomas que sugieran una enfermedad pulmonar intersticial.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se llevaron a cabo estudios de interacción farmacocinética entre fármacos con ELIGARD®.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Categoría de embarazo X.

ELIGARD® está contraindicado en mujeres que están o que pueden quedar embarazadas mientras reciben el medicamento. Los cambios hormonales esperados que se producen con el tratamiento de ELIGARD® aumentan el riesgo de pérdida del embarazo. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se deberá informar a la paciente respecto del peligro potencial para el feto y del posible riesgo de pérdida del embarazo.

En los estudios preclínicos en ratas, se observaron importantes anomalías fetales después de la administración de acetato de leuprolide durante la gestación. Se produjo un incremento de la mortalidad fetal y una disminución de los pesos fetales en ratas y

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

conejos. Los efectos de mortalidad fetal constituyen consecuencias esperadas de las alteraciones en los niveles hormonales producidas por este medicamento. Es posible que se produzca un aborto espontáneo.

Madres en período de lactancia:

ELIGARD® no está indicado para su uso en mujeres. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Como muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias de ELIGARD® en los lactantes, se debe tomar una decisión sobre si discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y FERTILIDAD

Se han realizado estudios de carcinogénesis de dos años con acetato de leuprolide en ratas y ratones. En ratas, se observó un incremento relacionado con la dosis de hiperplasia hipofisaria benigna y adenomas hipofisarios benignos a los 24 meses cuando el fármaco se administró de manera subcutánea en dosis diarias altas (0,6 a 4 mg/kg). Hubo un aumento significativo, pero no relacionado con la dosis de los adenomas de células de los islotes pancreáticos en hembras y de células intersticiales testiculares en machos (mayor incidencia en el grupo de dosis baja). En ratones, no se observaron anomalías hipofisarias o tumores inducidos por acetato de leuprolide con una dosis que llegó a 60 mg/kg durante dos años. Los pacientes han sido tratados con acetato de leuprolide por hasta tres años con dosis que llegaron a 10 mg/día y por dos años con dosis que llegaron a 20 mg/día sin anomalías hipofisarias demostrables. No se efectuaron estudios de carcinogénesis con ELIGARD®.

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

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad de todas las formulaciones de ELIGARD® en ensayos clínicos en los que participaron pacientes con cáncer de próstata avanzado. Además, se evaluó la seguridad de ELIGARD® 7,5 mg en 8 machos castrados quirúrgicamente. ELIGARD®, como otros análogos de la GnRH, provocó un incremento pasajero en las concentraciones séricas de testosterona durante la primera o segunda semana de tratamiento. Por lo tanto, posibles exacerbaciones de los signos y síntomas de la enfermedad durante las primeras semanas de tratamiento son de preocupación en pacientes con metástasis vertebral y/o con obstrucción del tracto urinario o hematuria. Si estas condiciones empeoran, pueden generar problemas neurológicos, como debilidad y/o parestesia de los miembros inferiores o empeoramiento de los síntomas urinarios. Durante los ensayos clínicos, se controlaron de cerca los lugares de inyección. Consulte la Tabla 7 para ver un resumen de los eventos informados en el lugar de inyección.

Tabla 7. Eventos adversos informados en el lugar de inyección

	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número del estudio	AGL9904	AGL9909	AGL0205
Cantidad de pacientes	120	117	111
Tratamiento	1 inyección por mes hasta 6 meses	1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Cantidad de inyecciones	716	230	217
Quemazón/dolor intenso pasajero	248 (34,6%) inyecciones; 84% de los casos informados como leves	50 (21,7%) inyecciones; 86% informados como leves	35 (16%) inyecciones; 91,4% informados como leves ²
Dolor (generalmente breve y leve)	4,3% de inyecciones (18,3% de pacientes)	3,5% de inyecciones (6,0% de pacientes)	4,6% de inyecciones ³
Eritema (generalmente breve y leve)	2,6% de inyecciones (12,5% de pacientes)	0,9% de inyecciones ¹ (1,7% de pacientes)	
Hematoma (leve)	2,5% de inyecciones (11,7% de pacientes)	1,7% de inyecciones (3,4% de pacientes)	2,3% de inyecciones ⁴
Prurito	1,4% de inyecciones (9,2% de pacientes)	0,4% de inyecciones (0,9% de pacientes)	
Induración	0,4% de inyecciones (2,5% de pacientes)		
Úlceras	0,1% de inyecciones (> 0,8% de pacientes)		

1. Se informó eritema tras 2 inyecciones de ELIGARD® 22,5 mg. Un informe caracterizó el edema como leve y se resolvió dentro de los 7 días. El otro informe caracterizó el eritema como moderado y se resolvió dentro de los 15 días. Ningún paciente experimentó eritema en inyecciones múltiples.
2. Tras la inyección de ELIGARD® 45 mg, 3 de los 35 eventos de quemazón/dolor intenso se informaron como moderados.
3. El dolor pasajero fue informado como leve en 9 de 10 eventos (90%) y moderado en 1 de 10 eventos (10%) tras la inyección de ELIGARD® 45 mg.
4. Se informaron hematomas leves tras 5 inyecciones (2,3%) y hematomas moderados tras 2 inyecciones (<1%) de ELIGARD® 45 mg.

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

Estos eventos adversos localizados no fueron recurrentes con el transcurso del tiempo. Ningún paciente discontinuó la terapia debido a un evento adverso en el lugar de inyección. Los siguientes eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados se produjeron durante los ensayos clínicos con ELIGARD® y se informaron en > 2% de los pacientes (Tabla 8). A menudo, es difícil evaluar la causalidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico. Se excluyen las reacciones que no se consideraron relacionadas con el medicamento.

Tabla 8. Resumen de eventos adversos sistémicos reportados posible o probablemente relacionados

	7,5 mg	7,5 mg	22,5 mg	45 mg
Número del estudio	AGL9904	AGL9802	AGL9909	AGL0205
Cantidad de pacientes	120	8	117	111
Tratamiento	1 inyección por mes hasta 6 meses	1 inyección (pacientes castrados quirúrgicamente)	1 inyección cada 3 meses hasta 6 meses	1 inyección cada 6 meses hasta 12 meses
Sistema orgánico	Evento adverso	Número de Pacientes (porcentaje)		
Sistémico	Malestar y fatiga	21 (17,5 %)	7 (6,0%)	13 (11,7%)
	Debilidad			4 (3,6%)
Sistema Nervioso	Mareos	4 (3,3%)		
Vascular	Sofocos/sudor	68 (56,7%)*	2 (25,0%)*	66 (56,4%)*
Renal/Urinario	Frecuencia urinaria		3 (2,6%)	
	Nocturia			
Gastrointestinal	Náuseas		4 (3,4%)	
	Gastroenteritis/colitis	3 (2,5%)		
Cutáneo	Prurito		3 (2,6%)	
	Piel fría			
	Sudores nocturnos			3 (2,7%)*
	Alopecia			
Musculoesquelético	Artralgia		4 (3,4%)	
	Mialgia			5 (4,5%)
	Dolor en las extremidades.			3 (2,7%)
Del aparato reproductor	Atrofia testicular	6 (5,0%)		8 (7,2%)*
	Ginecomastia			4 (3,6%)*

*Consecuencias farmacológicas esperadas con la supresión de testosterona. En las poblaciones de pacientes estudiadas que recibieron ELIGARD® 7,5 mg, se informaron

farm. KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 IF-2019-68709272-APNDGA#ANMAT
 M.N. 11562 - M.P. 14126
 MONTE VERDE S.A.

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

86 eventos adversos de sofocos/sudor en 70 pacientes. De estos, 71 eventos (83%) fueron leves; 14 (16%) fueron moderados; 1 (1%) fue severo.

En la población de pacientes estudiada que recibió ELIGARD® 22,5 mg, se informaron 84 eventos adversos de sofocos/sudor en 66 pacientes. De estos, 73 eventos (87%) fueron leves; 11 (13%) fueron moderados; ninguno fue severo.

En la población de pacientes estudiada que recibió ELIGARD® 45 mg, se informaron 89 eventos adversos de sofocos en 64 pacientes. De estos, 62 eventos (70%) fueron leves; 27 (30%) fueron moderados; ninguno fue severo.

Además, los siguientes eventos adversos sistémicos posible o probablemente relacionados fueron informados por < 2% de los pacientes tratados con ELIGARD® en estos estudios clínicos.

Sistema y órganos	Evento adverso
Generales	Transpiración, insomnio, síncope, escalofrío, debilidad, letargo
Gastrointestinales	Flatulencia, constipación, dispepsia
Hematológicos	Disminución en el recuento de glóbulos rojos, hematocritos y hemoglobina
Metabólicos	Aumento de peso
Musculoesqueléticos	Temblores, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, atrofia muscular, dolor en las extremidades
Nerviosos	Alteración del olfato y del gusto, depresión, vértigo
Psiquiátricos	Insomnio, depresión, pérdida de la libido*
Renales/urinarios	Dificultad al orinar, dolor al urinar, orina escasa, espasmo vesical, sangre en orina, retención urinaria, micción urgente, incontinencia, nocturia, nocturia agravada
Del aparato reproductor/urogenitales	Dolor/sensibilidad en los testículos, impotencia*, disminución de la libido*, ginecomastia*, dolor/sensibilidad en las mamas*, atrofia testicular*, disfunción eréctil, trastornos en el pene*, tamaño reducido del pene
Cutáneos	Alopecia, piel fría, sudores nocturnos*, aumento de la transpiración*
Vasculares	Hipertensión, hipotensión

*Consecuencias farmacológicas esperadas de la supresión de testosterona.

Cambios en la densidad ósea:

Se informó una disminución de la densidad ósea en la literatura médica en hombres sometidos a una orquiectomía o que fueron tratados con un análogo agonista de la GnRH. Puede preverse que períodos prolongados de castración médica en hombres tengan efectos sobre la densidad ósea.

Experiencia poscomercialización

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se informaron casos raros de apoplejía hipofisaria (un síndrome clínico derivado del infarto de la hipófisis) después de la administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina. En la mayoría de estos casos, se diagnosticó un adenoma hipofisario. La mayoría de los casos de apoplejía hipofisaria se produjeron dentro de las 2 semanas de la primera dosis y algunos dentro de la



primera hora. En estos casos, la apoplejía hipofisaria se presentó como dolor de cabeza repentino, vómitos, cambios visuales, oftalmoplejía, alteración del estado mental y, a veces, colapso cardiovascular. Se requirió atención médica inmediata.

Sistema Nervioso - También se informaron casos de convulsiones en el contexto de la poscomercialización.

Sistema respiratorio – Neumonitis intersticial. Se ha notificado Enfermedad Pulmonar Intersticial con una frecuencia desconocida.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En ensayos clínicos en los que se utilizaron inyecciones subcutáneas diarias de acetato de leuprolide en pacientes con cáncer de próstata, las dosis que llegan a 20 mg/día por hasta dos años no provocaron efectos adversos diferentes de los observados con la dosis de 1 mg/día.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

ELIGARD® está disponible en un kit para uso único que consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas con una aguja estéril en las siguientes concentraciones:

ELIGARD® 7,5 mg
ELIGARD® 22,5 mg
ELIGARD® 45 mg

ELIGARD® es una suspensión inyectable de acetato de leuprolide que está disponible en un kit para uso único. El kit consiste en un sistema de mezclado de dos jeringas, una aguja estéril o una aguja de seguridad estéril, una bolsa desecante con gel de sílice para controlar la absorción de humedad y un prospecto con información respecto de los procedimientos de reconstitución y administración. Cada jeringa se envasa individualmente. Una jeringa contiene el sistema de distribución ATRIGEL® y la otra contiene el acetato de leuprolide. Una vez reconstituido, ELIGARD® se administra como una dosis única.

Especificaciones de la aguja de ELIGARD®

Formulación de ELIGARD®	Aguja estéril		Aguja de seguridad estéril	
	Calibre	Longitud	Calibre	Longitud
7,5 mg	Calibre 20	3/8 pulgada	Calibre 20	5/8 pulgadas
22,5 mg	Calibre 20	3/8 pulgada	Calibre 20	5/8 pulgadas
45 mg	Calibre 18	5/8 pulgadas	Calibre 18	5/8 pulgadas

IF-2019-68709272-APN-DGA-ANMAT

Página 142 de 259

KARINA A. FLORES
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



CONSERVACION:

Conservar entre 2 y 8° C.

Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C por hasta ocho semanas antes de mezclarlo y administrarlo.

Fecha de última revisión: / /

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 50.679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n| esq. Calle 8 Departamento de Pocito Provincia de San Juan. República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica

ELABORADO EN:

_TOLMAR Inc.: 701 Centre Avenue, Fort Collins, CO 80526, USA

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT
Farm. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68393296 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 39 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 11:00:56 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 11:01:02 -0300'



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ELIGARD® 7,5 mg
ELIGARD® 22,5 mg ELIGARD® 45 mg
ACETATO DE LEUPROLIDE

Inyectable liofilizado

Industria Norteamericana

Venta bajo receta archivada

Lea todo este prospecto minuciosamente antes de comenzar a usar este medicamento

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento fue recetado para usted. No se lo pase a otras personas. Puede hacerles daño, aunque sus síntomas sean los mismos que los suyos.
- Si cualquiera de los efectos adversos empeora o si observa un efecto adverso no incluido en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

1. Qué es ELIGARD y para qué se utiliza
2. Antes de utilizar ELIGARD
3. Cómo usar ELIGARD
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar ELIGARD
6. Información adicional

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina.

Código ATC: L02A E02.

1. QUÉ ES ELIGARD Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo de ELIGARD pertenece al grupo de las denominadas hormonas liberadoras de gonadotropina. Estos medicamentos se utilizan para reducir la producción de ciertas hormonas sexuales (testosterona).

ELIGARD se usa para el tratamiento paliativo del **cáncer de próstata avanzado**

2. ANTES DE UTILIZAR ELIGARD

No use ELIGARD

- Si es **mujer o niño/a**.
- Si es **hipersensible (alérgico)** al principio activo acetato de leuprolide, productos con una actividad comparable a la de la hormona gonadotropina que

ELI PA AR-003 NOV16 (04005921-Rev 1 02/16)
CCAM-QRA-034/16

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT
Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11563 M.P. 14128
Página 148 de 259



se produce naturalmente o a cualquiera de los otros componentes de ELIGARD.

- Después de la **extirpación quirúrgica de los testículos**, ya que, en ese caso, ELIGARD no conduce a una mayor reducción de los niveles séricos de testosterona.
- Como único tratamiento si sufre de síntomas relacionados con presión en la médula espinal o un tumor en la columna vertebral. En este caso, ELIGARD solo puede utilizarse en combinación con otros productos medicinales para el cáncer de próstata.

Tenga especial cuidado con ELIGARD

- Si tiene **dificultad al orinar**. Debería hacerse monitorizar cuidadosamente durante las primeras semanas de tratamiento.
- Si se desarrolla **presión en la médula espinal o tiene dificultades al orinar**. En relación con otros medicamentos que poseen un mecanismo de acción similar al de ELIGARD, se ha reportado que casos severos de efectos de la presión sobre la médula espinal y el estrechamiento de los tubos que se encuentran entre los riñones y la vejiga urinaria pueden contribuir a síntomas como la parálisis. Si surgen estas complicaciones, debería iniciarse la terapia estándar.
- Si repentinamente experimenta dolor de cabeza, vómitos, perturbación del estado mental y, a veces, colapso cardíaco dentro de las dos semanas de tratamiento con ELIGARD, entonces avise al médico o al personal médico. Estos son casos raros denominados apoplejía hipofisaria, que se reportó CON OTROS MEDICAMENTOS que poseen un mecanismo similar al de ELIGARD.
- Si padece **diabetes mellitus** (niveles elevados de azúcar en sangre). Debería hacerse controlar regularmente durante el tratamiento.
- El tratamiento con ELIGARD puede incrementar el riesgo de fracturas por osteoporosis (reducción de la densidad ósea).
- Ha habido informes de depresión en pacientes a quienes se administró Eligard. Si está recibiendo Eligard y se siente deprimido, informe a su médico.
- Ha habido reportes de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con productos similares a Eligard; se desconoce si estos eventos están relacionados con estos productos. Si está recibiendo Eligard y desarrolla signos o síntomas cardiovasculares, informe a su médico.

Complicaciones al inicio del tratamiento

Durante la primera semana de tratamiento, por lo general, se produce un breve incremento de la hormona sexual masculina en la sangre. Esto puede conducir a un **empeoramiento temporario** de los síntomas relacionados con la enfermedad y también a la manifestación de nuevos síntomas que no fueron experimentados hasta este momento. En especial, dolor en los huesos, alteraciones urinarias, presión en la médula espinal o presencia de sangre en la orina. Estos síntomas suelen resolverse al continuar el tratamiento. Si los síntomas no desaparecen, debería contactar a su médico.

Si ELIGARD no ayuda

Un porcentaje de los pacientes presentará tumores, que no son sensibles a la disminución de los niveles de testosterona sérica. Hable con su médico si tiene la impresión de que el efecto de ELIGARD es demasiado débil.



Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si toma o ha estado tomando otros medicamentos, incluso productos de venta libre o sin indicación médica.

Embarazo y lactancia

ELIGARD no es para mujeres.

Capacidad de conducir y utilizar maquinaria

Fatiga, mareos y trastornos visuales son posibles efectos adversos del tratamiento con ELIGARD o podrían ser una consecuencia de la enfermedad. Si sufre de estos efectos adversos, tenga cuidado al conducir o utilizar maquinaria.

3. CÓMO USAR ELIGARD

ELIGARD debe usarse siempre según las instrucciones del médico.

Dosis

ELIGARD 7.5 mg

Salvo instrucciones en contrario de su médico, ELIGARD 7.5 mg debe administrarse **una vez al mes**.

La suspensión inyectada forma un depósito de sustancia activa del cual el acetato de leuprolide se libera en forma continua durante un mes.

ELIGARD 22.5 mg

Salvo instrucciones en contrario de su médico, ELIGARD 22.5 mg debe administrarse **una vez cada tres meses**.

La suspensión inyectada forma un depósito de sustancia activa del cual el acetato de leuprolide se libera en forma continua durante tres meses.

ELIGARD 45 mg

Salvo instrucciones en contrario de su médico, ELIGARD 45 mg debe administrarse **una vez cada seis meses**.

La suspensión inyectada forma un depósito de sustancia activa del cual el acetato de leuprolide se libera en forma continua durante seis meses.

Pruebas adicionales

Su médico debe controlar la respuesta a la terapia con ELIGARD verificando los valores clínicos específicos y determinando los valores sanguíneos del denominado antígeno específico prostático (PSA, Prostate-Specific Antigen).

Método de administración (ver sección 6 "Información adicional")

Normalmente, ELIGARD debe ser administrado por **su médico o una enfermera**, quienes deben ocuparse también de la preparación de la suspensión lista para usar (de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la sección 7 "Información adicional", que se encuentra al final de este prospecto). En caso de tener que preparar



la suspensión, consulte a su médico para que le brinde instrucciones detalladas del procedimiento.

Una vez preparado, ELIGARD se administra como inyección subcutánea (inyección en el tejido por debajo de la piel). Debe evitarse estrictamente la inyección intraarterial (en una arteria) o intravenosa (en una vena). Al igual que con otras sustancias activas que se inyectan subcutáneamente, el lugar de aplicación debe variarse en forma periódica.

Si recibe más ELIGARD de lo que debería

Como, por lo general, la inyección es administrada por su médico o personal capacitado en forma adecuada, no se espera que se produzcan sobredosis.

No obstante, si se administra una cantidad mayor que la prevista, su médico lo monitorizará de manera específica y le indicará un tratamiento adicional según sea necesario.

Si se olvida de administrar ELIGARD

Hable con su médico si cree que se olvidó de aplicarse la dosis semestral de ELIGARD.

Efectos producidos cuando se detiene el tratamiento con ELIGARD

Por regla general, la terapia del cáncer de próstata con ELIGARD requiere un tratamiento a largo plazo. Por consiguiente, la terapia no debe concluirse aunque mejoren los síntomas o desaparezcan por completo.

Si el tratamiento con ELIGARD se detiene prematuramente, puede producirse un deterioro de los síntomas relacionados con la enfermedad.

No debe suspender el tratamiento en forma prematura sin consultar antes al médico.

Si tiene cualquier otra pregunta acerca del uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, ELIGARD puede provocar efectos adversos, si bien no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos observados durante el tratamiento con ELIGARD se atribuyen, principalmente, al efecto específico de la sustancia activa acetato de leuprolide, esto es, el incremento y la disminución de ciertas hormonas. Los efectos adversos descritos con más frecuencia son los sofocos (en aproximadamente el 58 % de los pacientes), las náuseas, el malestar general y la fatiga así como irritaciones locales temporarias en el lugar de aplicación.

Efectos adversos al inicio del tratamiento

Durante las primeras semanas del tratamiento con ELIGARD, los síntomas específicos de la enfermedad pueden empeorar porque, en primera instancia, se produce generalmente un aumento de la hormona sexual masculina, la testosterona, en la sangre. Por consiguiente, su médico puede administrarle un antiandrógeno adecuado en la fase inicial del tratamiento para reducir los posibles efectos adversos (ver

también la sección 2 "Antes de usar ELIGARD", "Complicaciones al inicio del tratamiento").

Efectos adversos locales

En general, los efectos adversos descriptos luego de la inyección de ELIGARD son los que suelen asociarse con preparaciones similares administradas mediante inyección subcutánea (preparaciones que se inyectan en el tejido que está por debajo de la piel). Es muy frecuente que se produzca un ardor leve inmediatamente después de la inyección. También son muy frecuentes el escozor y el dolor después de las inyecciones, y los hematomas en el lugar de la inyección. Con frecuencia, se reportó enrojecimiento de la piel en el lugar de la inyección. El endurecimiento de los tejidos y las úlceras son poco frecuentes.

Estos efectos adversos locales después de la inyección subcutánea son leves y se describen como de corta duración. No se vuelven a producir entre las inyecciones individuales.

Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 persona cada 10):

- Sofocos.
- Sangrado espontáneo dentro de la piel o las membranas mucosas, enrojecimiento de la piel.
- Fatiga, efectos adversos relacionados con la inyección (ver también la sección "Efectos adversos locales", que se encuentra más arriba).

Efectos adversos frecuentes (afectan de 1 a 10 personas cada 100):

- Nasofaringitis (síntomas del resfrío común).
- Náuseas, malestar, diarrea.
- Prurito, sudor nocturno.
- Dolor en las articulaciones.
- Idas al baño irregulares (también a la noche), dificultar al comenzar a orinar, dolor al orinar, disminución del volumen urinario.
- Sensibilidad mamaria, hinchazón de las mamas, encogimiento de los testículos, dolor testicular, infertilidad.
- Escalofríos (episodios de temblor exagerado con fiebre alta), debilidad.
- Tiempo de sangrado prolongado, cambios en los valores sanguíneos.

Efectos adversos poco frecuentes (afectan de 1 a 10 personas cada 1000):

- Infección de las vías urinarias, infección cutánea local.
- Empeoramiento de la diabetes mellitus.
- Sueños anormales, depresión, disminución de la libido.
- Mareos, dolor de cabeza, alteración en la sensibilidad de la piel, insomnio, alteración del gusto, alteración del olfato.
- Hipertensión (incremento de la presión sanguínea), hipotensión (reducción de la presión sanguínea).
- Falta de aire.
- Constipación, boca seca, dispepsia (alteración de la digestión, con síntomas de estómago lleno, dolor en el estómago, eructos, náuseas, vómitos, sensación de ardor en el estómago), vómitos.
- Debilidad, aumento de la sudoración.
- Dolor de espalda, calambres musculares.
- Hematuria (sangre en la orina).



- Espasmos de la vejiga, más idas al baño para orinar de lo habitual, incapacidad para orinar.
- Agrandamiento del tejido mamario en los hombres, impotencia.
- Letargo (somnia), dolor, fiebre.
- Aumento de peso.

Efectos adversos raros (afectan de 1 a 10 personas cada 10.000)

- Movimientos involuntarios anormales.
- Pérdida repentina del conocimiento, desmayo.
- Flatulencia, eructos.
- Pérdida del cabello, erupción cutánea (espinillas en la piel).
- Dolor de mamas.
- Úlceras en el lugar de la inyección.

Efectos adversos muy raros (afectan a menos de 1 persona cada 10.000):

- Necrosis en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos

Otros efectos adversos descritos en la literatura en relación con el tratamiento con leuprolide, la sustancia activa de ELIGARD, son edema (acumulación de líquido en los tejidos que se presenta como hinchazón de las manos y los pies), embolia pulmonar (que produce síntomas como respiración entrecortada, dificultad para respirar y dolor en el pecho), palpitaciones (conciencia de los latidos cardíacos propios), debilidad muscular, escalofríos, sarpullido, deterioro de la memoria y deterioro de la visión. Se puede esperar que aumenten los signos de disminución del tejido óseo (osteoporosis) luego del tratamiento prolongado con ELIGARD. Debido a la osteoporosis, aumenta el riesgo de fracturas.

Si cualquiera de los efectos adversos empeora o si observa un efecto adverso no incluido en este folleto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CÓMO CONSERVAR ELIGARD

Mantenga fuera del alcance y la vista de los niños.

No utilice este producto después de la fecha de vencimiento impresa en el envase.

Instrucciones de conservación

Conserve en la heladera (entre 2 °C y 8 °C).

Una vez fuera del refrigerador este producto puede almacenarse en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C por hasta ocho semanas antes de mezclarlo y administrarlo.

Instrucciones sobre el desecho de envases de ELIGARD vencidos o sin usar

Los medicamentos no deberían desecharse mediante aguas residuales o residuos domésticos. Pregunte a su farmacéutico cómo desechar medicamentos que ya no se precisan. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene ELIGARD?

ELIGARD 7.5 mg

La sustancia activa es acetato de leuprolide.

Una jeringa prellenada (jeringa B) contiene 7.5 mg de acetato de leuprolide.

Los otros componentes son poli (DL-láctido-co-glicólido) (50:50) y N-metil-2-pirrolidona en la jeringa prellenada con solución para inyección (jeringa A).

ELIGARD 22.5 mg

La sustancia activa es acetato de leuprolide.

Una jeringa prellenada (jeringa B) contiene 22.5 mg de acetato de leuprolide.

Los otros componentes son poli(DL-láctido-co-glicólido) (75:25) y N-metil-2-pirrolidona en la jeringa prellenada con solución para inyección (jeringa A).

ELIGARD 45 mg

La sustancia activa es acetato de leuprolide.

Una jeringa prellenada (jeringa B) contiene 45 mg de acetato de leuprolide.

Los otros componentes son poli (DL-láctido-co-glicólido) (85:15) y N-metil-2-pirrolidona en la jeringa prellenada con solución para inyección (jeringa A).

Aspecto de ELIGARD y contenido del envase

ELIGARD 7.5 mg

ELIGARD es un polvo y un solvente para suspensión inyectable.

ELIGARD 7.5 mg está disponible en el siguiente envase:

ELIGARD® se envasa en dos bandejas termoformadas. Cada caja contiene:

- Una jeringa estéril (Jeringa A), prellenada con el sistema de distribución ATRIGEL®
- Una jeringa estéril (Jeringa B) prellenada con polvo de acetato de leuprolide
- Un vástago del émbolo blanco largo para uso con la Jeringa B
- Una aguja estéril o Una aguja estéril de seguridad
- Paquetes de desecantes

ELIGARD 22.5 mg

ELIGARD es un polvo y un solvente para suspensión inyectable.

ELIGARD 22.5 mg está disponible en el siguiente envase:

ELIGARD® se envasa en dos bandejas termoformadas. Cada caja contiene:

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

- Una jeringa estéril (Jeringa A), prellenada con el sistema de distribución ATRIGEL®
- Una jeringa estéril (Jeringa B) prellenada con polvo de acetato de leuprolide
- Un vástago del émbolo blanco largo para uso con la Jeringa B
- Una aguja estéril o Una aguja estéril de seguridad
- Paquetes de desecantes

ELIGARD 45 mg

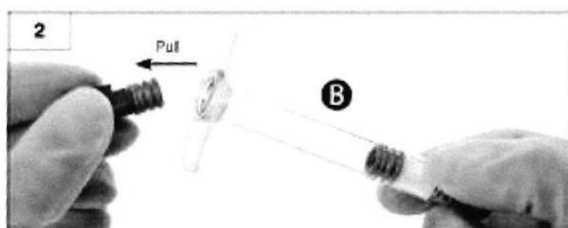
ELIGARD es un polvo y un solvente para suspensión inyectable.

ELIGARD 45 mg está disponible en el siguiente envase:

ELIGARD® se envasa en dos bandejas termoformadas. Cada caja contiene:

- Una jeringa estéril (Jeringa A), prellenada con el sistema de distribución ATRIGEL®
- Una jeringa estéril (Jeringa B) prellenada con polvo de acetato de leuprolide
- Un vástago del émbolo blanco largo para uso con la Jeringa B
- Una aguja estéril o Una aguja estéril de seguridad
- Paquetes de desecantes

MÉTODO DE PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN



IMPORTANTE: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de usarlo. Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.

Siga las instrucciones para garantizar la preparación adecuada de ELIGARD® antes de la administración:

ELIGARD® se envasa en dos bandejas termoformadas. Cada caja contiene:

- Una jeringa estéril (Jeringa A), prellenada con el sistema de distribución ATRIGEL®
- Una jeringa estéril (Jeringa B) prellenada con polvo de acetato de leuprolide
- Un vástago del émbolo blanco largo para uso con la Jeringa B
- Una aguja estéril o Una aguja estéril de seguridad
- Paquetes de desecantes

1. En un lugar limpio, abra todos los envases y extraiga el contenido. Elimine los paquetes de desecantes.

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

2. Retire el vástago del émbolo corto azul con el tapón gris adherido de la Jeringa B y deseche (Figura 1). Gire el vástago del émbolo largo, blanco, de reemplazo, dentro del tapón primario gris que queda en la Jeringa B (Figura 2).

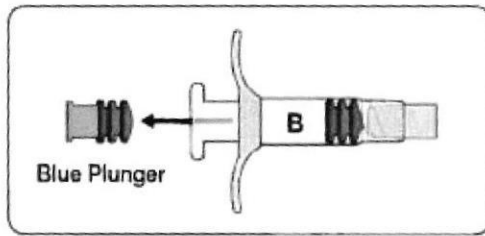


Figura 1

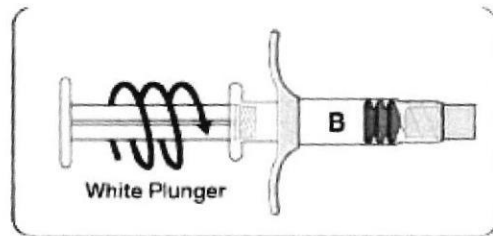


Figura 2

3. Desenrosque el protector transparente de la jeringa A (Figura 3). Elimine el protector gris de goma de la Jeringa B (Figura 4).

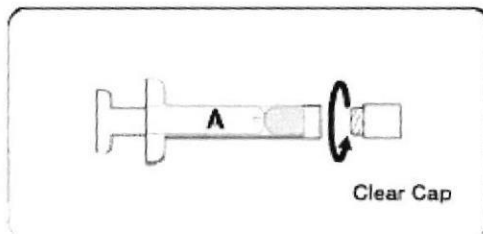


Figura 3

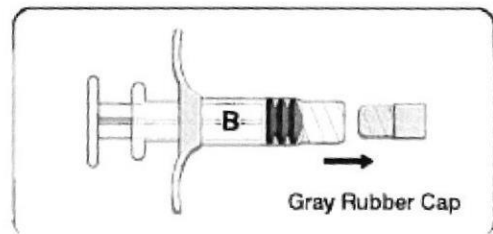


Figura 4

4. Acople bien las dos jeringas presionando y girando hasta que queden aseguradas (Figura 5).

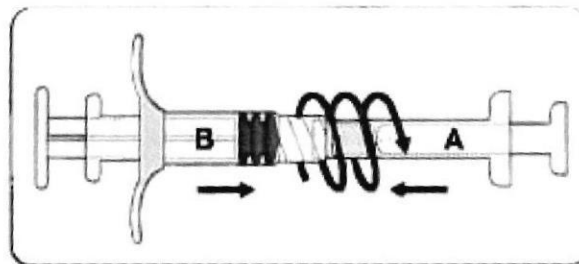


Figura 5

5. Inyecte el contenido de líquido de la Jeringa A en la Jeringa B que contiene acetato de leuprolide. Mezcle bien el producto empujando el contenido hacia atrás y adelante entre las jeringas para obtener una suspensión uniforme (Figura 6). Una vez que se mezcla por completo, la suspensión tendrá un aspecto de color marrón claro a marrón (ELIGARD® 7,5 mg) o incoloro a amarillo claro (ELIGARD® 22,5 mg y 45 mg). **Por favor tenga en cuenta que el producto debe mezclarse tal como se describe. No lo agite ya que NO se mezclará adecuadamente.**

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT

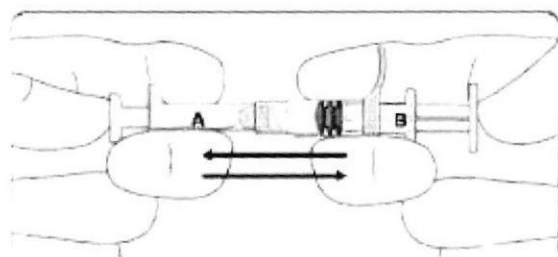


Figura 6

6. Luego del mezclado, mantenga las jeringas en forma vertical con la jeringa B abajo. Las jeringas deben mantenerse acopladas de manera segura. Vierta todo el producto mezclado en la Jeringa B (jeringa corta, ancha) oprimiendo el émbolo de la jeringa A y retirando suavemente el émbolo de la jeringa B. Desenrosque la Jeringa A mientras continúa empujando el émbolo de la Jeringa A (Figura 7). **Nota: en la formulación quedarán pequeñas burbujas de aire. Esto es aceptable.**



Figura 7

7. Mantenga la Jeringa B en posición vertical. Quite el protector de la base del cartucho de la aguja estéril haciéndolo girar (Figura 8). Coloque el cartucho de la aguja en el extremo de la Jeringa B (Figura 9) empujando y haciendo girar la aguja hasta que esté ubicada firmemente. No haga sobregirar la aguja en la jeringa porque puede salirse la tapa. Retire el protector transparente del cartucho de la aguja antes de la administración (Figura 10).

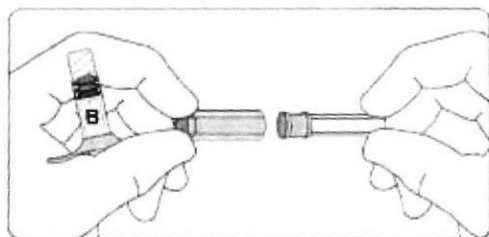


Figura 8

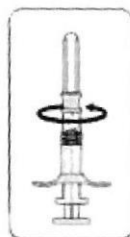


Figura 9

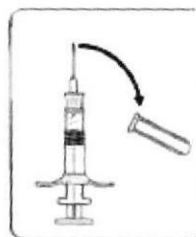


Figura 10

[Corresponde al kit de ELIGARD de uso único de un sistema de mezcla de dos jeringas con **aguja estéril**]

- Mantenga la jeringa B en posición vertical. Abra el paquete de la aguja de seguridad estéril quitando la solapa de papel y retire la aguja de seguridad (Figura 11). Asegure la aguja al extremo de la jeringa B sosteniendo la funda protectora de la aguja y girando la jeringa en el sentido de las agujas del reloj para colocar completamente la aguja (Figura 12). Retire la funda protectora de la aguja antes de la administración (Figura 13).

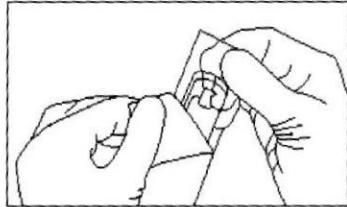


Figura 11

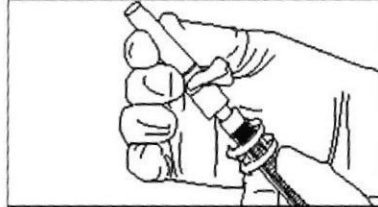


Figura 12



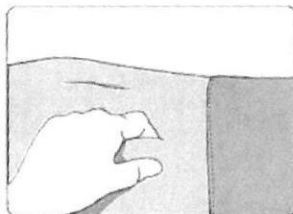
Figura 13

[Corresponde al kit de ELIGARD® de uso único de un sistema de mezcla de dos jeringas con **aguja de seguridad estéril**]

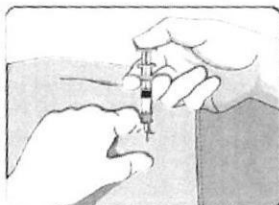
PROCEDIMIENTO DE ADMINISTRACIÓN

IMPORTANTE: Deje que el producto alcance temperatura ambiente antes de mezclarlo. Una vez mezclado, el producto debe administrarse dentro de los 30 minutos.

- Como lugar de aplicación, elija un lugar en el abdomen, parte superior de los glúteos u otro lugar con suficiente tejido subcutáneo que no posea pigmentación, nódulos, lesiones o vello en exceso. Como se puede variar el lugar de inyección para la inyección, elija un área que no se haya utilizado recientemente.
- Limpie el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol.



- Utilizando el pulgar y el índice de su mano no dominante, tome y abulte el área de la piel en torno al lugar de inyección.



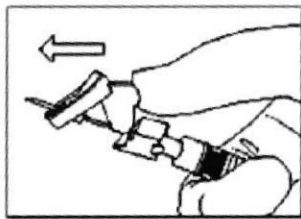
- Utilizando su mano dominante, inserte la aguja rápidamente con un ángulo de 90° en la superficie de la piel. La profundidad de la penetración dependerá del volumen de tejido subcutáneo y de la longitud de la aguja. Una vez insertada la aguja, suelte la piel con su mano no dominante.

5. Inyecte el fármaco empujando lenta y sostenidamente. Presione el émbolo hasta que la jeringa esté vacía.

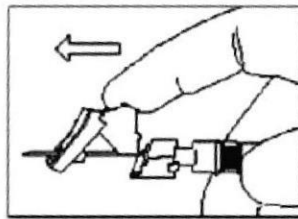
6. Retire la aguja rápidamente en el mismo ángulo de 90° utilizado para la inserción.

[El paso 7 aplica solamente al kit de uso único de ELIGARD® de un sistema de mezcla de dos jeringas con **aguja de seguridad estéril**.]

7. Inmediatamente después de retirar la aguja, active la cubierta de seguridad en la aguja usando un pulgar (Figura 14) o dedo (Figura 15) o superficie plana (Figura 16) para empujarla hasta que cubra por completo la punta de la aguja y quede fija en su lugar. El sonido de un clic verifica la posición de bloqueo de la cubierta de seguridad (Figura 17).



OR



OR

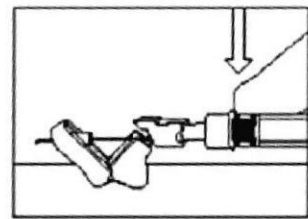


Figura 14

Figura 15

Figura 16

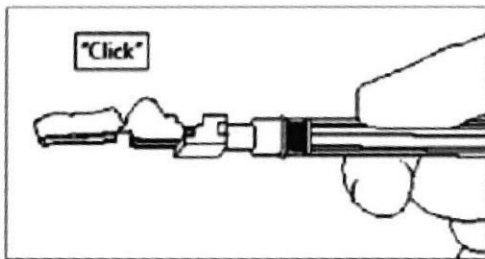


Figura 17

8. Deseche todos los componentes de manera segura en un recipiente apropiado para material con riesgo biológico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ELI PA AR-003 NOV16 (04005921-Rev 1 02/16)

CCAM-QRA-034/16

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT
Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
Página 170 de 259
MONTE VERDE S.A.

IF-2019-68709272-APN-DGA#ANMAT



ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N° 50679

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN:

Tolmar Inc.: 701 Centre Avenue, Fort Collins, CO 80526, USA.

Fecha de última revisión:

ELI PA AR-003 NOV16 (04005921-Rev 1 02/16)
CCAM-QRA-034/16

Firma KARINA A. FLORES
Dra. KARINA A. FLORES
GOBIERNO DE SAN JUAN
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-68393296 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 11:00:25 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 11:00:27 -0300'