

4

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 2006 08 81
Разрешение № 9030 / 15. 03. 2010
Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lucrin PDS Depot® 11,25 mg, lyophilized microspheres and solvent for suspension for injection
Лукрин PDS Депо 11,25 mg, лиофилизат и разтворител за инжекционна суспензия.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена двукамерна спринцовка (PDS) съдържа 11,25 mg леупрорелин ацетат (*leuprorelin acetate*) под формата на стерилни лиофилизирани микросфери.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Рак на простатата: палиативно лечение на напреднал рак на простатата. Продуктът предлага алтернативно лечение на рака на простатата в случаите, когато орхиектомията или приложението на естроген не са показани или са неприемливи за пациента.

Ендометриоза: лечение на ендометриоза за период от шест месеца. Продуктът може да се прилага както самостоятелно, така и като допълнение към хирургичното лечение.

Хормоно-заместваща терапия (add-back): *Lucrin Depot* в комбинация с *norethindrone acetate 5 mg* дневно се прилага също за начално лечение на ендометриоза и контрол на повторното появяване на симптомите.

Рак на гърдата: лечение на рак на гърдата при пре- и пери-менопаузални жени, при които е показано хормонално лечение.

Фиброидни образувания на матката: лечение на лейомиома на матката за период до 6 месеца. Лечението може да предхожда оперативната интервенция (миомектомия или хистеректомия) или да бъде предназначено за симптоматично лечение при перименопаузални жени, които не желаят хирургична интервенция.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Lucrin Depot трябва да се прилага под лекарско наблюдение.

Въпреки че суспензията е показала стабилност в продължение на 24 часа от приготвянето си, тъй като продуктът не съдържа консерванти, в случай, че не бъде използвана непосредствено след приготвянето, суспензията трябва да бъде изхвърлена.

Както при останалите продукти за инжекционно приложение, мястото на инжектиране трябва да се сменя при всяка следваща инжекция.

Препоръчаната доза е 11,25 mg леупрорелин ацетат (1 флакон), приложена чрез еднократно подкожно или интрамускулно инжектиране на всеки три месеца.

Add-back терапия на ендометриоза: *Lucrin Depot 11,25 mg* веднъж на три месеца в комбинация с *norethindrone acetate 5 mg* дневно в продължение на 6 месеца.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към леупрорелин, сходни нонапептиди или декапептиди, както и към помощните вещества на продукта; има данни за изолирани случаи на анафилактичен шок с *Lucrin Depot* за месечно приложение.



- установена хормонална нечувствителност на туморите; след хирургична кастрация, леупрорелин ацетат не води до допълнително понижаване нивото на тестостерона и не се препоръчва за приложение.
- бременни жени или жени, които биха могли да забременеят (виж също точка 4.6 Бременност и кърмене).
- пациентки с недиагностицирано или атипично вагинално кървене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се избягва вътрешното инжектиране.

Рак на простата

През първите седмици от лечението с леупрорелин ацетат може да настъпи временно влошаване на симптомите или появата на допълнителни симптоми на рак на простатата.

При някои от пациентите може да е налице временно усилване на болките в костите, което да бъде повлияно с помощта на симптоматично лечение. Както и при другите LHRH-антагонисти, има съобщения за изолирани случаи на обструкции на пикочните пътища и компресия на гръбначния стълб, която може да доведе до появата на парализа, с или без фатални усложнения. При пациенти с риск може да се обмисли започване на лечението с ежедневно инжектиране на леупрорелин ацетат през първите две седмици, което ще улесни евентуалното преустановяване на лечението. Пациентите с метастази в областта на гръбначния стълб и/или обструкции на пикочните пътища трябва да бъдат под постоянно лекарско наблюдение през първите няколко седмици от лечението.

Ендометриоза/Фиброидни образувания на матката

Поради физиологичното въздействие на продукта, през ранната фаза на лечението половите стероиди временно превишават базовите си стойности. По тази причина по време на началната фаза може да се наблюдава засилване на клиничните признаци и симптом, които отшумяват в хода на по-нататъшното лечение при приложението на съответната доза. Въпреки това, при лечение на субмукозна лейомиома на матката са докладвани случаи на тежко вагинално кървене, налагащи медикаментозна или хирургична намеса.

Безопасното приложение на леупрорелин по време на бременност не е доказано клинично. Преди началото на лечението с леупрорелин ацетат е препоръчително пациентката да бъде изследвана за възможна бременност. Леупрорелин не е контрацептив. Ако се изисква предпазване от забременяване, следва да се прилагат нехормонални методи на контрацепция.

Костно-минерална плътност

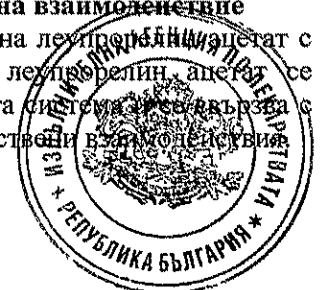
По време на хипоестрогенно състояние може да настъпят промени в минералната плътност на костите. Намаляването на минералната плътност на костите може да бъде обратимо след спирането на лечението с леупрорелин ацетат.

Лабораторни изследвания

Отговорът към лечението с леупрорелин ацетат трябва да бъде проследяван чрез измерване серумните нива на тестостерона, наред със стойностите на простатно-специфичния антиген (PSA). При повече от пациентите през първите седмици от лечението нивата на тестостерона се повишават спрямо изходните стойности, последвано от понижаване до тях или по-ниски в края на втората седмица от лечението. Нива, подобни на тези при кастрация, обикновено се постигат в рамките на 4 седмици и веднъж достигнати се поддържат по време на целия период на лечение.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични проучвания за взаимодействие на леупрорелин ацетат с други лекарствени продукти. Въпреки това, имайки предвид, че леупрорелин ацетат се метаболизира от пептидазата без участие на цитохром P-450 ензимната система, свързана с плазмените протеини само в осколо 46%, не се очаква появата на лекарствени взаимодействия.



Влияние върху лабораторните изследвания

Приложението на леупрорелин ацетат при жени води до потискане на оста хипофиза-полова система. Нормалната функция обикновено се възстановява в рамките на три месеца след преустановяване на лечението с леупрорелин ацетат. Ето защо, резултатите от проведените по време на лечението диагностични тестове за гонадотропната и цялостна функция на хипофизата могат да бъдат променени (лъжливи).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Изследванията при животни са показали нежелани ефекти върху плода. Не са провеждани проучвания при хора.

Леупрорелин ацетат е противопоказан при бременни и в случай на възникнала по време на лечението бременност, поради възможност от спонтанен аборт на плода в резултат на промените в хормоналните нива.

Потенциалната бременност трябва да бъде изключена преди началото на лечението (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Кърмене

Не е известно дали леупрорелин ацетат преминава в кърмата. Ето защо е необходимо повишено внимание при приложението на продукта по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леупрорелин ацетат може да намали реактивността, което да ограничи способността за шофиране и работа с машини. Това важи в по-голяма степен при взаимодействие с алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Рак на простатата

При повече от пациентите през първите седмици от лечението нивата на тестостерона се повишават спрямо изходните стойности, последвано от понижени до тях или по-ниски в края на втората седмица от лечението.

През първите няколко седмици от лечението трябва да се има предвид възможността от засилване на оплакванията при пациенти с метастази в областта на гръбначния стълб и/или обструкция на пикочните пътища или хематурия, което в някои от случаите да прогресира до появата на неврологични проблеми като временна слабост и/или парестезия на долните крайници или влошаване на симптомите от страна на пикочната система (вж. също т. 4.4).

В сравнително проучване на леупрорелин ацетат за тримесечно приложение и леупрорелин ацетат за ежемесечно приложение са наблюдавани следните нежелани реакции:

	Група на едномесечно лечение (N=80)	Група на едномесечно лечение (%)	Група на тримесечно лечение (N=157)	Група на тримесечно лечение (%)
<i>Стомашно- чревни нарушения</i>				
Повишение на теглото	20	25.0	41	26.1
Анорексия	9	11.3	20	12.7
<i>Нарушения на ендокринната система</i>				
Понижение на либидото	42	52.5	87	55.4
Горещи вълни	52	65	81	
Повишено потене	38	47.5	66	



<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
Никтурия	43	53.8	88	56.1
Еректилна дисфункция	41	51.3	84	53.5
Дизурия	19	23.8	38	24.2
Тестикуларни нарушения	24	30.0	33	21
Инфекции на пикочните пътища	13	16.3	14	8.9
*Повишение на PSA	9	11.3	12	7.6
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
Реакции на мястото на инжектиране	8	10.0	22	14
Пруритус	14	17.5	7	4.5
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>				
Болки в костите	22	27.5	34	21.7
<i>Други:</i>				
Умора	18	22.5	31	19.7
Мускулна слабост	17	21.3	23	14.6

* Може да се наблюдава само в първите 2 седмици, ако се установи по-нататък е необходима консултация с лекар

Не са наблюдавани значителни разлики във вида и честотата на нежеланите реакции между леупрорелин ацетат за месечно приложение и леупрорелин ацетат за приложение на всеки три месеца.

При жени

Лечението на ендометриоза с леупрорелин ацетат се основава на потискане на женските полови хормони. В началната фаза на лечението се наблюдава краткотрайно нарастване на серумния естрадиол с последващо понижаване до стойности, каквито се наблюдават при постменопауза. В повечето случаи през първите седмици на лечението се наблюдава кървене.

По време на клиничните проучвания при приложението на леупрорелин ацетат при жени с ендометриоза и маточна фиброза са наблюдавани следните нежелани реакции с честота >5%: астения, обща болка, главоболие, горещи вълни, повишено потене, глосит, гадене, повръщане, стомашно-чревно нарушение, отоци, повишение/загуба на тегло, акне, повишена жажда, ставни нарушения, миалгия, понижаване на либидото, депресия/емоционална нестабилност, замаяност, нервност, нервно-мускулни нарушения, хипоестезия, парестезии, кожни реакции, промени от страна на гърдите/чувствителност/болезненост, пиелонефрит, нарушения на пикочните пътища, вагинит, суха кожа, намаляване на костната маса (след



лечение и обратимо след преустановяване на лечението), нарушения на менструацията, нарастване на серумния холестерол и промени в чернодробните трансминази.

По време на фармакокинетично проучване при 20 здрави жени допълнително са наблюдавани следните нежелани реакции: оток на лицето, тревожност, ларингит и болка в ушите.

По време на клинични проучвания при приложението на леупрорелин ацетат при жени с рак на гърдата са наблюдавани следните нежелани реакции: повишение/понижение на телното, горещи вълни, повишено потене, главоболие, обща слабост/понижение на физическата способност, понижаване/повишение на апетита, грипopodobен синдром, нервност, промени в настроението, алоpecia, болки в гърба, болки в областта на врата, безсъние, гадене, повръщане, диария, запек, дерматит, диафореза, замаяност, болки в ставите и мускулите, депресия, втвърдяване на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, треска, вагинит.

По време на пост-маркетинговия период при тази и други инжекционни форми на леупрорелин са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции:

Общи нарушения: подуване на корема, астения, възпаления, температура, треска, инфекции, главоболие, реакции на фоточувствителност, обща болка, оток (в областта на слепоочна кост), жълтеница.

Сърдечно-съдови нарушения: стенокардия, брадикардия, изменения в ЕКГ/исхемия, сърдечни шумове, застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, хипотония, преходен исхемичен пристъп, сърдечни аритмии, инфаркт на миокарда, флебит, белодробна емболия, мозъчен инсулт, синкоп/загуба на съзнание, тахикардия, тромбоза, варикозни вени.

Стомашно-чревни нарушения: повишен апетит, диария, дуоденална язва, жажда, дисфагия, повръщане, гастроинтестинално кървене, гастроинтестинални нарушения, запек, промени във функционалните чернодробни тестове, нарушения на чернодробните функции, сухота в устата, гадене, пептична язва, ректални полипи.

Нарушения на ендокринната система: диабет, увеличение на щитовидната жлеза.

Нарушения на кръвта и лимфната система: анемия, екхимози, понижен или повишен брой на левкоцитите, лимфедем, удължаване на протромбиновото време и парциалното тромбoplastиново време, понижаване на тромбоцитите.

Нарушения на метаболизма и храненето: повишение на BUN, дехидрация, повишена пикочна киселина, хиперлипидемия (общ холестерол, LDL холестерол, триглицериди), хиперфосфатемия, хипогликемия, хипопротеинемия, повишен калций, намален калий, повишен креатинин, повишение на билирубина, отоци.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: фиброза в областта на таза, болки в крайниците, функционални нарушения на крайниците, миалгия, парализа, спинални фрактури, анкилозиращ спондилит, симптоми, наподобяващи тези при тендо-синовиит.

Нарушения на нервната система: тревожност, самозаблуда, депресия, замаяване, хипестезия, безсъние, летаргия, повишено либидо (само в началото на лечението), промени в настроението, нервност, невромускулни нарушения, нечувствителност, парестезии, периферна невронития, нарушения на съня, гърчове.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: дихателни нарушения, диспнея, епистаксис, хемофтиза, кашлица, запушване на синусите, фарингит, пневмония, белодробно триене, пневмония, белодробна фиброза, белодробен инфилтрат.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан: дерматит, косопад, усилен растеж на косата, кожен обрив, кожни увреждания, сухота на кожата, сърбеж, карциноми на кожата/ушите, твърди възелчета в гърлото, пигментация, уртикария.

Нарушения на окото, ухото и лабиринта: сухота на очите, нарушения на вкуса, нарушения на слуха, замъглено зрение, отслабено зрение, нарушения на зрението, тинитус.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: спазми на пикочния мехур, хематурия, повишено отделяне на урина, спешни позиви за уриниране, инфекции на пикочните пътища, обструкции на пикочните пътища, нарушения на пикочните пътища, инконтиненция на урината.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата: болки/свръхчувствителност на гърдите, гинекомастия, атрофия на тестисите, болки в тестисите, нарушения на менструацията, включително изобилно и продължително вагинално кървене, оток на пениса, увреждане на пениса, болки в простатата.

Има съобщения за изолирани случаи на анафилаксия.

Има съобщения за ефекти на мястото на приложение, като болки, възпаление, стерилен абсцес, индурация и хематом.

Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство са много редки.

Подобно на останалите представители от този клас, много рядко се докладват случаи за хипофизарна апоплексия след първоначалното приложение при пациенти с аденом на хипофизата.

4.9. Предозиране

Няма клиничен опит с ефектите при остро предозиране на леупрорелин ацетат.

Дори при дози от порядъка на 20 mg леупрорелин ацетат дневно в продължение на две години, прилагани при първоначалните клинични изпитвания, не са установени нови нежелани ефекти. В проучвания при животни дози, превишаващи 500 пъти препоръчаните при човека, са довели до появата на диспнея, понижена активност и възпаление в мястото на приложение. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде поставен под наблюдение. Препоръчва се предприемането на симптоматични и поддържащи мерки, в случай на необходимост.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група: аналог на гонадотропин-освобождаващия хормон

АТС код: L02AE 02

Активното вещество леупрорелин ацетат е синтетичен аналог естествения гонадотропин, който контролира освобождаването на гонадотропните хормони LH и FSH от предната част на хипофизата. Тези хормони стимулират от своя страна синтеза на тестикуларните и овариалните стероиди.

За разлика от физиологичния гонадотропин, който се освобождава пулсово от хипоталмуса, при продължително терапевтично приложение леупрорелин ацетат блокира постоянно гонадотропините рецептори на хипофизата и след първоначална краткотрайна стимулация предизвиква десенсибилизацията им ("down"-регулация). При възрастни, вследствие на това, след две до четири седмици се наблюдава обратимо потискане освобождаването на гонадотропин от хипофизата с едновременно понижаване на тестостерон до ниво на кастрация (300 pg/ml) и до спиране на редовната менструация.



Това състояние с ниски нива на тестостерон, съответно на естроген, се запазва през цялото време на лечението. Това води до спиране растежа на хормонозависимите тумори като карцином на простатата, както и на маточната и ектопичната ендометриална тъкан. По този начин в хода на лечението настъпва подобрене на симптомите. След преустановяване на препоръчаната шестмесечна терапия при ендометриоза редовната менструация се възстановява средно след около три месеца.

С цел да се намали загубата на костно минерално съдържимо, наблюдавано при жени, лекувани с леупрорелин ацетат, са проведени наблюдения при хормоно-заместваща терапия (add-back). Установено е, че комбинирането на хормонална терапия с агонист на GnRH може да потисне заболяването и на редуцира страничните ефекти, като намаляване на минералната костна плътност. Оптималният add-back режим трябва да превантира загубата на костна тъкан без да намалява ефективността на леупрорелин ацетат.

Норетиндрон ацетат, 19-нортестостеронов дериват, е един от прогестините, изследвани като add-back терапия. Продуктът поддържа ефективността на GnRH агониста и осигурява облекчение на вазомоторните симптоми, както и силно намалява загубата на минерална костна плътност, когато се прилага в комбинация с GnRH агонист.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложението на инжекционната суспензия на Lucrin Depot леупрорелин се освобождава постоянно през периода от три месеца от съполимера на млечната киселина. При това съполимерът се резорбира като хирургичен шевен материал.

В рамките на три часа след подкожното инжектиране на Lucrin Depot в продължение на 3 месеца се измерват средни пикови серумни нива от 21,82 (\pm 11,24) ng/ml. Равновесно състояние се постига в рамките на 7 до 14 дни след инжектирането. Четири седмици след приложението средната плазмена концентрация е от порядъка на 0,26 (\pm 0,10) ng/ml. Тези нива спадат в продължение на 12 седмици след инжектирането до 0,17 (\pm 0,08) ng/ml. При перорално приложение леупрорелин ацетат не проявява ефект.

Разпределение

Средният обем на разпределение на леупрорелин ацетат при равновесно състояние след интравенозно приложение на болус при здрави доброволци от мъжки пол е 27 литра. Свързването с плазмените протеини е от порядъка на 43-49%.

Метаболизъм

При здрави доброволци от мъжки пол интравенозното приложение на болус от 1 mg показва среден системен клирънс от порядъка на 7,6 l/h и краен елиминационен полуживот около 3 часа.

Проучванията при животни с белязан ^{14}C - леупрорелин показват, че той се метаболизира до пептиди с по-ниска активност – пентапептид (метаболит I), трипептиди (метаболити II и III) и дипептид (метаболит IV). Тези фрагменти могат допълнително да бъдат метаболизирани.

Специални популации

Фармакокинетиката на леупрорелин ацетат при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане не е установена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания за карциноген потенциал при плъхове и мишки с продължителност. На 24-ия месец е наблюдавано дозо-зависимо повишаване на доброкачествената хиперплазия на хипофизата при плъхове след подкожното приложение на



високи дози (0,6 до 4 mg/kg). Наблюдавано е значително, но независимо от дозата повишение на честотата на аденом на панкреаса, засягащ островните клетки при женските индивиди и аденом на тестисите при мъжките индивиди (с по-висока честота в групата, приемала по-ниска доза). При мишки приложението на леупрорелин ацетат е довело до появата на тумори или нарушения от страна на хипофизата при приложението на високи дози (60 mg/kg) за период от две години. При пациенти приложението на леупрорелин ацетат в дози от 10 mg/дневно за период до 3 години и 20 mg/дневно за период от 2 години не е довело до нарушения от страна на хипофизата.

Проведени са проучвания за мутагенен потенциал при леупрорелин ацетат при бозайници и с помощта на бактериални тестове. Тези проучвания не са показали наличието на мутагенен потенциал.

Клиничните и фармакологични проучвания при възрастни с леупрорелин ацетат и негови аналози са показали пълна обратимост на потиснатата репродуктивност след преустановяване на продължителното приложение за период до 24 седмици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах за инжекционна суспензия:

- съполимер на млечната киселина
- манитол

Разтвор за приготвяне на инжекционна суспензия:

- натриева карбоксиметилцелулоза
- манитол
- полисорбат 80
- вода за инжекции
- ледена оцетна киселина

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Да се използва до датата, обозначена върху опаковката.

Да не се употребяват при промяна на цвета на сухото вещество и/или помътняване на суспендиращия разтвор.

Прахът и разтворът за инжекционна суспензия имат срок на годност 36 месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C, на защитено от светлина място (в оригиналната опаковка). Да не се замразява.

6.5. Данни за опаковката

1 предварително напълнена двукамерна спринцовка с игла 23G

1 бутало

1 тампон, напоен с алкохол

Листовка: информация за потребителя

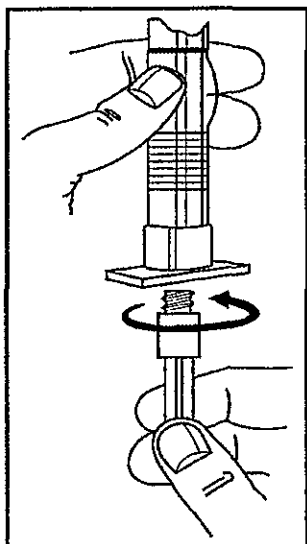
6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания (вж. също т. 4.2).

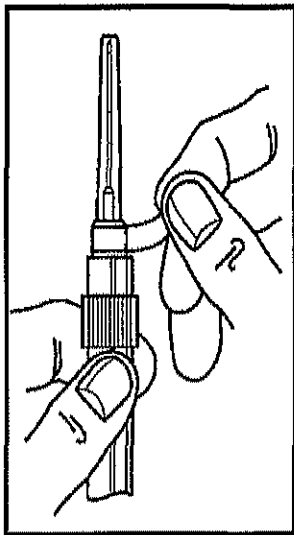


Приготвяне на инжекционната суспензия

Съдържанието на спринцовката трябва да бъде разтворено непосредствено преди приложението, което се извършва чрез подкожно или интрамускулно инжектиране, веднъж на всеки 3 месеца.

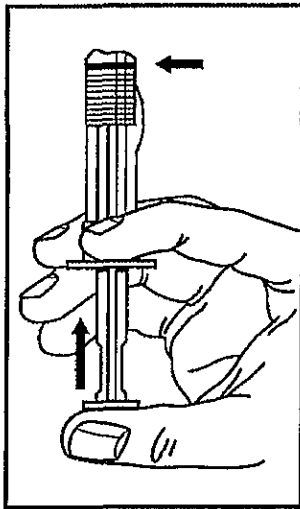


1. Навийте бялото бутало до края на ограничителя, докато не започне да се върти на място.

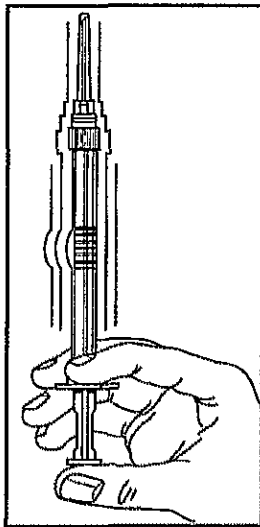


2. Отстранете пръстена от фолио, за да освободите иглата.





3. Хванете спринцовката в ИЗПРАВЕНО положение (с иглата нагоре). Вкарайте разтворителя чрез **БАВНО ИЗБУТВАНЕ** (за 6 до 8 секунди) на буталото докато не достигне до синята линия в средата на резервоара



4. Задръжте спринцовката в ИЗПРАВЕНО положение (с иглата нагоре). Внимателно разклатете спринцовката до пълно разтваряне на микросферите (частиците) и получаването на еднородна суспензия с вид на мляко. Задръжте спринцовката в ИЗПРАВЕНО положение (с иглата нагоре). С другата ръка изтеглете нагоре капачето на иглата без да го завъртате. Задръжте спринцовката в ИЗПРАВЕНО положение (с иглата нагоре). Натиснете леко буталото, за да изкарате въздуха от спринцовката.

5. Инжектирайте интрамускулно или подкожно цялото съдържание на спринцовката непосредствено след приготвяне на суспензията. Суспензията е готова за инжектиране веднага след разтваряне на частиците; ето защо леупрорелин ацетат трябва да се смесва с разтворителя непосредствено преди приложението.

ЗАБЕЛЕЖКА: При случайно засягане на кръвоносен съд, кръвта може да бъде видяна в прозрачната основа на иглата.

7.ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Abbott Laboratories Ltd.,
Queenborough, Kent, ME11 5 EL,
Обединено Кралство



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
20010726

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
25.06.2001 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
Януари 2010г.

