

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 22,5 mg leuprorelinacetata (što odgovara 21,42 mg leuprorelina).
1 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 11,25 mg leuprorelinacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna bočica sadrži između 1,6 i 2,7 mg (<1 mmol) natrija (u obliku karmelozanatrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Prašak: bijeli do gotovo bijeli prašak bez stranih čestica.

Otapalo: bistra, bezbojna otopina bez čestica (pH 4,5 – 7,0).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lutrate depo 22,5 mg je indiciran za liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog raka prostate.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci

Uobičajena preporučena doza lijeka Lutrate depo u obliku tromjesečne depo injekcije je 22,5 mg i primjenjuje se kao jednokratna injekcija svaka tri mjeseca.

Doza lijeka Lutrate depo je uklopljena u depo formulaciju koja omogućuje kontinuirano otpuštanje leuprorelinacetata tijekom tri mjeseca. Liofilizirani prašak je potrebno rekonstituirati i primijeniti kao jednokratnu injekciju svaka tri mjeseca. Primjena u arteriju ili venu se mora izbjegavati. Bočicu praška je potrebno rekonstituirati neposredno prije primjene. Kao i kod drugih lijekova koji se primjenjuju injekcijom, mjesto injiciranja je potrebno mijenjati.

Odgovor na liječenje lijekom Lutrate depo 22,5 mg potrebno je periodički kontrolirati mjerenjem razine testosterona i prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu. Klinička ispitivanja su pokazala da u prva 4 dana liječenja kod većine neorhidektomiranih bolesnika dolazi do povišenja razine testosterona. Nakon toga, unutar 3-4 tjedna, dolazi do smanjenja njegove razine na vrijednosti ispod onih koje odgovaraju medicinskoj kastraciji. Nakon postizanja, kastracijska koncentracija (definirana kao koncentracija testosterona jednaka ili niža od 0,5 ng/ml) se kod velike većine bolesnika održava tako dugo dok traje liječenje.

Ako se primijeti da je odgovor bolesnika na liječenje suboptimalan, potrebno je provjeriti je li razina testosterona u serumu dosegla kastracijske vrijednosti, odnosno je li se zadržala na tim vrijednostima.

Trajanje liječenja

U pravilu, liječenje uznapredovalog karcinoma prostate lijekom Lutrate depo 22,5 mg podrazumijeva dugotrajno liječenje i ne treba se prekidati pojavom remisije, odnosno poboljšanja.

Posebne skupine bolesnika

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lutrate depo 22,5 mg u pedijatrijskih bolesnika nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega / jetre

Farmakokinetika lijeka Lutrate depo 22,5 mg nije utvrđena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Starije osobe

Podaci odražavaju ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti u ovoj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Lutrate depo 22,5 mg smiju pripremati, rekonstituirati i primjenjivati samo zdravstveni djelatnici koji su upoznati s ovim postupcima.

Lutrate depo 22,5 mg se smije primijeniti samo intramuskularno. Ne smije se primijeniti ni jednim drugim putem. Ako se pogreškom primjeni potkožno, ili u krvnu žilu, bolesnik se mora pažljivo promatrati s obzirom na to da osim intramuskularne primjene nisu dostupni klinički podatci o drugim putovima primjene.

Za uputu o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, analoge hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. U medicinskoj literaturi su zabilježeni slučajevi anafilaktičkih reakcija na sintetički LHRH ili analoge agonista LHRH.

Prethodna orhidektomija.

Lutrate depo 22,5 mg se ne smije koristiti kao monoterapija u bolesnika kod kojih je došlo do kompresije leđne moždine ili kod kojih su dokazane spinalne metastaze.

Lutrate depo 22,5 mg je kontraindiciran za primjenu u žena i u pedijatrijskih bolesnika.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U početnom stadiju liječenja ovim lijekom, kao i kod drugih LHRH agonista, može doći do prolaznog povišenja razine testosterona.

Ponekad se u ranoj fazi liječenja može primijetiti prolazno povećanje razine kisele fosfataze, ali se uglavnom vrata na normalne vrijednosti ili blizu normalnih vrijednosti do četvrtog tjedna liječenja.

To u nekim slučajevima može biti povezano s "rasplamsavanjem" bolesti ili pojačavanjem tumorskog rasta i za posljedicu može imati privremeno pogoršanje simptoma raka prostate. S nastavkom liječenja ti simptomi obično prolaze (vidjeti dio 4.8). U nekim se slučajevima "rasplamsavanje"

bolesti može očitovati pogoršanjem bolova u kostima, hematurijom, opstrukcijom izlaznog dijela mokraćnog mjehura ili uretera i neurološkim simptomima, u slučaju kompresije na neuralne strukture. Pojava rasplamsavanja bolesti može se suzbiti popratnom primjenom androgenih lijekova tijekom početka liječenja. Također, slučajevi atrofije testisa i ginekomastije su opisani kod drugih LHRH agonista.

Potrebno je odmah prekinuti liječenje ako pacijent razvije bilo koje znakove ili simptome koji ukazuju na anafilaksiju/ anafilaktičku reakciju (pruritus, crvenjenje kože, urtikarija, angioedem, dispneja, bronhospazam, stridor, hipoksemija, pad arterijskog tlaka, kolaps, sinkopa, povraćanje, bolovi u trbuhu, proljev). Prije početka liječenja je potrebno informirati pacijente i upozoriti ih da je potrebno prekinuti liječenje i javiti se liječniku ako se pojavi bilo koji od gore navedenih simptoma. Bolesnike koji su doživjeli reakcije preosjetljivosti prilikom uzimanja leuprorelina potrebno je pažljivo nadzirati i ne smije im se ponovno davati Lutrate depo 22,5 mg.

U bolesnika liječenih leuprorelinacetatom su opisani slučajevi opstrukcije uretera (s ili bez hematurije) i kompresije kralježnične moždine ili metastatskih lezija u kralježnici, koji mogu dovesti do paralize s ili bez fatalnih komplikacija. Bolesnike koji imaju rizik od opstrukcije uretera, kompresije kralježnične moždine ili metastaza u kralježnici treba pažljivo nadzirati tijekom prvih tjedana liječenja. Potrebno je razmotriti profilaktičko liječenje s anti-androgenim lijekovima kod ovakvih bolesnika.

Ako se pojave urološke/neurološke komplikacije, potrebno ih je liječiti odgovarajućim specifičnim mjerama.

Postoji povećani rizik od pojave depresije (koja može biti teška) u bolesnika koji se liječe GnRH agonistima, kao što je leuprorelinacetat. Bolesnike je potrebno u skladu s tim obavijestiti i odgovarajuće liječiti ako se pojave simptomi.

U medicinskoj literaturi je zabilježeno smanjivanje gustoće kostiju u orhidektomiranih muškaraca ili kod muškaraca koji su liječeni LHRH agonistima. Pacijente s rizikom od osteoporoze ili osteoporoza u anamnezi treba pažljivo razmotriti i nadzirati za vrijeme liječenja leuprorelinacetatom (vidjeti dio 4.8.).

Prijavljeni su slučajevi poremećaja funkcije jetre i žutice s povišenim razinama jetrenih enzima prilikom korištenja leuprorelinacetata. Stoga je potreban poseban nadzor i poduzimanje odgovarajućih mjera, ako je potrebno.

Odgovor na terapiju lijekom Lutrate depo 22,5 mg je potrebno pratiti pomoću kliničkih parametara i periodičkim mjerenjem razina testosterona i PSA u serumu.

Kod pacijenata se mogu javiti metaboličke promjene (npr. netolerancija na glukozu ili pogoršanje postojećeg dijabetesa), hipertenzija, promjene u težini i kardiovaskularni poremećaji. Kao što se može i očekivati za ovu klasu lijekova, može doći do razvoja ili pogoršanja dijabetesa, stoga će kod bolesnika s dijabetesom biti potrebno učestalo praćenje glukoze u krvi za vrijeme terapije lijekom Lutrate depo 22,5 mg. Pacijente s visokim rizikom od metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti je potrebno pažljivo procijeniti prije početka terapije i adekvatno pratiti tijekom terapije deprivacije androgena. Liječenje s leuprorelinacetatom rezultira supresijom hipofizno-gonadnog sustava. Može doći do utjecaja na rezultate dijagnostičkih testova hipofizno-gonadotropnih i gonadnih funkcija provedenih za vrijeme ili nakon liječenja leuprorelinacetatom.

Prijavljeno je produženo protrombinsko vrijeme u pacijenata tijekom liječenja leuprorelinacetatom. Leuprorelinacetat se mora koristiti s oprezom u bolesnika s poznatim poremećajem koagulacije, trombocitopenijom ili kod liječenja s antikoagulantima.

Kod primjene leuprorelinacetata su prijavljeni slučajevi napadaja. Ovi slučajevi su primijećeni kod pacijenata s prethodnom anamnezom napadaja, epilepsije, cerebrovaskularnih poremećaja, anomalija ili tumora središnjeg živčanog sustava i kod pacijenta s usporednom terapijom lijekovima koji su povezani s napadajima kao na primjer bupropion i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI).

Epileptički napadaji su također prijavljeni u pacijenata bez gore spomenutih medicinskih stanja.

Leuprorelinacetat je također potrebno davati uz oprez u slučajevima postojeće kardiovaskularne bolesti (uključujući kongestivno zatajenje srca), tromboembolizma, edema, depresije i apopleksije hipofize.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici (2 ml), tj. zanemarive količine natrija.

Androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval.

Kod bolesnika koji u anamnezi imaju rizične faktore za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnik treba procijeniti omjer rizika i koristi uključujući potencijal za *Torsade de pointes* prije propisivanja lijeka Lutrate depo 22,5 mg.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena farmakokinetička lijek-lijek ispitivanja interakcija leuprorelinacetata. Mala je vjerojatnost pojave interakcije s drugim lijekovima jer je leuprorelinacetat peptid kojeg primarno razgrađuju peptidaze, a ne citokrom P-450 enzimi (kao što je zabilježeno u specifičnim ispitivanjima), a samo oko 46% leuprorelinacetata je vezano na proteine plazme.

Budući da liječenje s učinkom deprivacije androgena može produljiti QT interval, mora se pomno razmotriti istodobna primjena lijeka Lutrate depo 22,5 mg i lijekova koji produljuju QT interval ili lijekova koji mogu dovesti do aritmije *Torsade de pointes* poput antiaritmika skupine IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadona, moksifloksacina, antipsihotika itd. (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Lutrate depo 22,5 mg je kontraindiciran za primjenu u žena.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema provedenih studija o utjecaju lijeka Lutrate depo 22,5 mg na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti umanjena zbog poremećaja vida i pojave omaglice.

4.8 Nuspojave

Sigurnosni profil lijeka Lutrate depo 22,5 mg je temeljen na rezultatima kliničkog ispitivanja (faza III) provedenih na bolesnicima s rakom prostate kojima su dane dvije uzastopne intramuskularne doze lijeka Lutrate depo primijenjene u tromjesečnom intervalu i praćene u vremenskom razdoblju od ukupno 6 mjeseci. Većina štetnih događaja zabilježenih u ovom ispitivanju su uglavnom bili rezultat specifičnog farmakološkog djelovanja leuprorelinacetata te su bili povezani s terapijom supresije testosterona.

Najčešće prijavljena nuspojava lijeka Lutrate depo je navala vrućine.

Donja tablica prikazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sustavima i učestalosti. Nuspojave su razvrstane po učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100, < 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Nepoznato
Poremećaj metabolizma i prehrane		Smanjeni apetit	hiperkolesterolemija	
Psijihijatrijski poremećaji		Nesanica, smanjeni libido. Kod dugotrajne primjene: promjene raspoloženja, depresija.	Poremećaji spavanja, emocionalni poremećaji, anksioznost, bijes. Kod kratkotrajne primjene: promjene raspoloženja, depresija.	
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica	Disgeuzija, mravinjanje, glavobolja, letargija.	
Poremećaji oka			Zamućen vid	
Poremećaji uha i labirinta			Tinitus	
Krvožilni poremećaji	Navala vrućine	Navale crvenila		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Pleuritis	Pneumonitis, intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava		Mučnina, proljev	Bol u gornjem abdomenu, konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Hiperhidroza, pruritus, hladan znoj	Papule, osip, opći pruritus, noćno znojenje	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bolovi u kostima, artralgiya	Bolovi u leđima, bolovi u mišićno-koštanom sustavu, bolovi u vratu	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Polakizurija, nokturija, bol u mokraćnom sustavu, smanjen protok mokraće		
Poremećaji		Eretilna	Bol u bradavicama, bol u	

reproduktivno g sustava i dojki		disfunkcija	zdjelici, atrofija testisa, poremećaj testisa	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, astenija, bol, lokalne nuspojave	Osjećaj vrućine	
Pretrage		Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti triglicerida u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, povišene vrijednosti glukoze u krvi	Povišene vrijednosti kalcija u krvi, povišene vrijednosti kreatina u krvi, povišene vrijednosti laktat dehidrogenata u krvi, snižene vrijednosti kalija u krvi, povišene vrijednosti ureje u krvi, produljeni QT interval na elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5), skraćeni QT interval na elektrokardiogramu, inverzija T-vala u kardiogramu, povišene vrijednosti gama glutamiltransferaze, smanjena brzina glomerularne filtracije, snižene vrijednosti hematokrita, abnormalan nalaz hematološkog testa, snižene vrijednosti hemoglobina, povećani prosječni stanični volumen, smanjen broj crvenih krvnih stanica, povećani rezidualni volumen urina	

Po pitanju ozbiljnosti, 84,7% svih štetnih događaja povezanih s liječenjem je bilo blago do umjereno.

Lokalne nuspojave prijavljene nakon injekcije lijeka Lutrate depo 22,5 mg su slične lokalnim nuspojavama koje se javljaju kod sličnih lijekova primijenjenih intramuskularno. Bol na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja i induracija na mjestu injiciranja su često prijavljivane. Manje često prijavljene nuspojave su bile: nelagoda na mjestu injiciranja, urtikarija na mjestu injiciranja, toplina na mjestu injiciranja, bol na mjestu uboda u krvnu žilu i krvarenje na mjestu injiciranja. Svi navedeni događaji nisu prijavljeni kao ozbiljni te su blage ili umjerene ozbiljnosti. Kod niti jednog pacijenta nije prekinuta terapija zbog lokalnih štetnih događaja.

Ostali štetni događaji koji su općenito prijavljeni da se javljaju pri liječenju leuprorelinacetatom: Periferni edem, plućna embolija, palpitacije, mialgija, mišićna slabost, zimica, periferna vrtoglavica, osip, amnezija, smetnje vida i promijenjena osjetilnost kože. Infarkt od ranije postojećeg adenoma hipofize opisuje se rijetko, nakon primjene obaju kratkodjelujućih i dugodjelujućih LHRH agonista. Rijetke su prijave trombocitopenije i leukopenije. Opisane su promjene u toleranciji glukoze.

Promjene u gustoći kostiju

U medicinskoj literaturi je zabilježeno smanjenje gustoće kostiju (koje se smanjuje nakon prve tri godine liječenja) kod orhidektomiranih muškaraca kao i kod onih liječenih analogom LHRH. Prema tome, smatra se da dugotrajno liječenje leuprorelinom može dovesti do pojave izraženih znakova osteoporoze i s time povezanog povećanja rizika od prijeloma (vidjeti dio 4.4).

Pogoršanje znakova i simptoma bolesti

Liječenje leuprorelinacetatom može tijekom prvih nekoliko tjedana primjene uzrokovati pogoršanje znakova i simptoma bolesti. U slučaju progresije metastaza u kralježnici i/ili urinarne opstrukcije ili pogoršanja hematurije, mogu se pojaviti neurološki znakovi poput slabosti i/ili parestezija u donjim ekstremitetima ili pogoršanje urinarnih simptoma (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema kliničkih iskustava s učincima akutnog predoziranja lijekom Lutrate depo 22,5 mg ili leuprorelinacetatom. U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s rakom prostate, nije uočena razlika u štetnim događajima prilikom primjene pod kožu doze od 20 mg/dan i doze od 1 mg/dan tijekom dvije godine.

U ispitivanjima na životinjama, pri dozama do 500 puta većima od onih preporučenih za ljude, uočeni su dispneja, smanjena aktivnost i lokalna iritacija na mjestu primjene. Bolesnike je u slučaju predoziranja potrebno pažljivo pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina: Hormoni i srodne supstancije; Analози gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH agonisti); ATK oznaka: L02AE02

Mehanizam djelovanja

Kemijsko ime leuprorelinacetata je 5-okso-L-prolil-L-histidil-L-triptofanil-L-seril-L-tirozil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-etilamid.

Leuprorelinacetat je neaktivan kod peroralne primjene zbog slabe membranske permeabilnosti i gotovo potpune inaktivacije crijevnim proteolitičkim enzimima.

Leuprorelinacetat ima snažna svojstva LHRH agonista pri kratkotrajnoj ili intermitentnoj terapiji, međutim kod kontinuirane terapije, LHRH analози inhibiraju sekreciju gonadotropina i suprimiraju testikularnu steroidogenezu.

Farmakodinamički učinci

Nakon vezanja na LHRH receptore hipofize, leuprorelinacetat uzrokuje početni porast cirkulirajućih vrijednosti luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) što dovodi do akutnog povećanja vrijednosti testosterona i dihidrotestosterona. Međutim, unutar 5 do 8 dana nakon primjene lijeka, LHRH analози izazivaju desenzitizaciju kompleksa LHRH receptora i/ili smanjenu regulaciju prednjeg režnja hipofize. Zbog činjenice da se na površini stanice nalazi manje receptora, smanjena je stanična stimulacija, a time se smanjuju sinteza i sekrecija gonadotropina. S vremenom, nakon nekoliko tjedana terapije LHRH agonistima, dolazi do supresije sekrecije LH i FSH. Kao rezultat, Leydigove stanice u testisima prestaju stvarati testosteron što rezultira smanjivanjem

koncentracije testosterona u serumu do kastracijske razine (manje od 0,5 ng/ml) u vremenskom razdoblju od 2 do 4 tjedna nakon početka liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

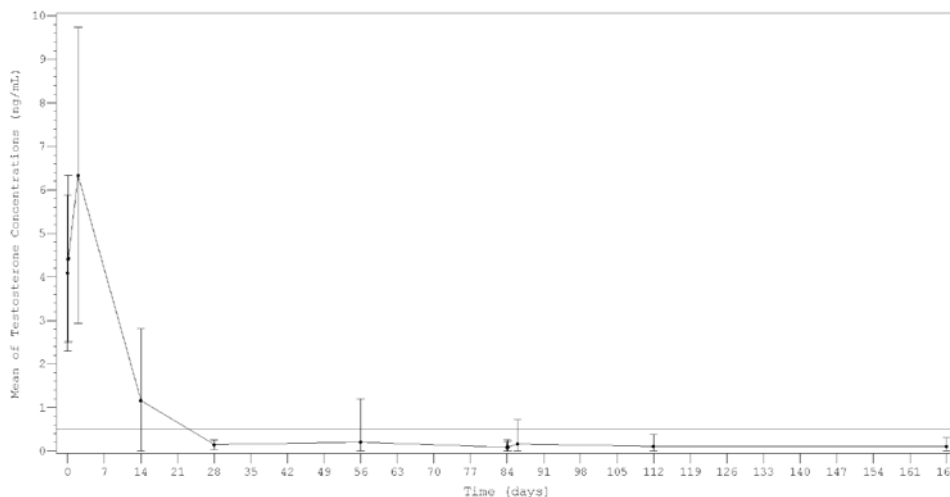
Provedeno je otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje višekratne primjene lijeka Lutrate depo 22,5 mg na 163 bolesnika s rakom prostate. Prosječna dob ispitanika bila je $71,0 \pm 9,02$ godina. Svrha ovog ispitivanja bila je određivanje djelotvornosti i sigurnosti lijeka Lutrate depo 22,5 mg kod primjene u bolesnika s rakom prostate koji bi mogli imati koristi od androgen deprivacijske terapije. Lutrate depo 22,5 mg je primjenjivan intramuskularno u 2 doze s tromjesečnim intervalom.

Koncentracije testosterona su praćene u određenim danima tijekom 168 dana. Raspored uzimanja uzoraka testosterona je bio: dan 0 (1 i 4 h), 2, 14, 28, 56, 84 pred-doza, 84 (1h i 4h), 86, 112 i 168.

Primarna mjera ishoda je definirana za koncentracije testosterona $\leq 0,5$ ng/ml i bez nedostajućih podataka prikupljenih na 28., 84. i 168. dan. Za svakog pacijenta, ako je koncentracija testosterona bila iznad 0,5 ng/ml ili ako je nedostajao podatak o testosteronu u bilo kojoj ključnoj vremenskoj točki (28., 84. i 168. dan), pacijent je klasificiran kao neuspješan, osim ako nedostatak podataka nije bio zbog nekog događaja (npr. smrt) koji nije bio povezan s ispitivanjem lijeka. Konkretno, ako je u bilo kojoj ključnoj vremenskoj točki (28., 84., i 168. dan) nedostajao podatak zbog štetnog događaja povezanog s ispitivanjem lijeka ili liječenjem, pacijent je bio klasificiran kao neuspješan.

Nakon prve injekcije, srednja vrijednost testosterona je naglo porasla od bazičnih vrijednosti ($4,09 \pm 1,79$ ng/ml) te drugi dan dosegla vršnu vrijednost (C_{max}) $6,33 \pm 3,4$ ng/ml. Nakon dosezanja vrhunca, vrijednosti testosterona su pale te je 28. dan kod 98,7% (157/159) ispitanika došlo do medicinske kastracije (definirane kao koncentracija testosterona $\leq 0,5$ ng/ml). Dodatno, u ovoj vremenskoj točki je kod 78,0% pacijenata dosegnut još stroži kriterij od $\leq 0,2$ ng/ml (Slika 1). Na 168. dan je kod 99,3% (150/151) ispitanika koncentracija testosterona bila ispod 0,5 ng/ml, a kod 90,7% ispitanika $\leq 0,2$ ng/ml. Prema definiciji primarne mjere ishoda (vidjeti definiciju gore), udio pacijenata u ispitivanju koji su dosegli i održavali kastraciju je bio 98,1% (158/161).

Slika 1: Srednja (\pm SD) vrijednost testosterona u plazmi kod primjene dvije uzastopne intramuskularne doze lijeka Lutrate depo 22,5 mg s tromjesečnim intervalom



Kod niti jednog pacijenta koji je pokazivao efekt proboja testosterona nisu zabilježeni štetni događaji povezani s uzimanjem lijeka koji bi ukazivali na kliničko „rasplamsavanje“ bolesti (retencija urina, kompresija leđne moždine ili egzacerbacija boli u kostima). Analiza osjetljivosti, u kojoj su

pojedinačni porasti koncentracije testosterona iznad 0,5 ng/ml ili nedostajući podaci klasificirani kao neuspješni, rezultirala je udjelom kastracija od približno 92% ili više u svakoj vremenskoj točki (28. dan, 97,5% (157/161), 56. dan, 93,2% (150/161), 84. dan prije doziranja, 96,9% (156/161), 84. dan 1 sat nakon doziranja, 91,9% (148/161), 86. dan 93,% (151/161), 112. dan, 92,5% (149/161) i 168. dan, 93,2% (150/161)).

Učestalost porasta koncentracije testosterona iznad 0,5 ng/ml neposredno nakon druge primjene iznosila je 6,8% (11/161) dok je od učestalost proboja testosterona iznosila 6,2% (10/161). Niti jedan od prolaznih porasta koncentracije testosterona nije bio povezan s povišenjem LH, kliničkim simptomima ili povišenjem PSA.

Sekundarne mjere ishoda su uključivale određivanje koncentracija LH, FSH i PSA u serumu. Do 14. dana nakon prve injekcije lijeka Lutrate depo 22,5 mg, prosječne razine LH i FSH u serumu su se smanjile ispod bazičnih koncentracija. Koncentracije su se dobro zadržavale ispod bazičnih vrijednosti od 28. dana do kraja ispitivanja. Tijekom terapije se prvi mjesec prosječna razina PSA u serumu postepeno smanjivala, a nakon toga je ostajala konstantno ispod bazičnih razina do završetka ispitivanja. Međutim, kao što je i bilo očekivano, tijekom ispitivanja je primijećeno široko variranje PSA koncentracija između pojedinaca.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka leuprorelinacetat u svim podskupinama pedijatrijske populacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kod dvije uzastopne injekcije lijeka Lutrate depo 22,5 mg primijenjenih s tromjesečnim intervalom, primijećeno je da je maksimalna koncentracija leuprorelinacetata u plazmi kod pacijenata s rakom prostate (N=30) slična između dva ciklusa. Nakon prve primjene (dani 0-84), C_{max} je bila $46,79 \pm 18,008$ ng/ml. Prosječno vrijeme potrebno da se dosegne C_{max} (T_{max}) je bilo 0,07 dana, što odgovara 1,68 h (raspon 1,008 – 4,008 h).

Distribucija

Nije provedeno ispitivanje distribucije lijeka Lutrate depo 22,5 mg. Međutim, u zdravih muških dobrovoljaca, nakon primjene bolus intravenozne doze od 1,0 mg, srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže leuprorelinacetata je bila 27 L. *In vitro* vezanje na ljudske proteine plazme je u rasponu 43% - 49%.

Eliminacija

Nisu provedena ispitivanja metabolizma ni eliminacije lijeka Lutrate depo 22,5 mg u ljudi. Očekivano je da se leuprorelin metabolizira do manjih neaktivnih peptida koji se mogu izlučiti ili dalje katabolizirati.

U zdravih muških dobrovoljaca, pokazalo se da je nakon bolus intravenozne primjene 1,0 mg leuprorelinacetata prosječan sistemski klirens 7,6 L/h s terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 3 sata temeljeno na modelu dva odjeljka.

Nakon primjene leuproreliacetata u 3 pacijenata, manje od 5% doze je bilo izlučeno u urin u kao leuprorelinacetat i M-I metabolit.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Nije određena farmakokinetika lijeka u pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti provedenih s leuprorelinacetatom.

Neklinička ispitivanja su pokazala reproduktivnu toksičnost leuprorelinacetata kod oba spola, što je bilo očekivano s obzirom na njegova poznata farmakološka svojstva. Kod ženki štakora i kunića zabilježeni su embriotoksičnost i fetotoksičnost, što nije od kliničkog značaja obzirom da Lutrate depo 22,5 mg nije indiciran za primjenu u žena. Leuprorelinacetat nije pokazao teratogenost.

U kunića su zapaženi erektilna disfunkcija i poremećaj penilne hemodinamike.

Toksični učinci na reproduktivni sustav bili su reverzibilni nakon prestanka terapije i odgovarajućeg vremena oporavka.

Ispitivanja kancerogenosti provedena su s leuprorelinacetatom primijenjenim potkožno štakorima i miševima. Kod štakora su zabilježeni, o dozi ovisni, hiperplazija i adenomi hipofize. Ovi učinci nisu primijećeni u ispitivanjima kancerogenosti na miševima, kao ni u dugotrajnim ispitivanjima provedenim kod pasa i majmuna. Primjena leuprorelinacetata u ljudi se ne povezuje s pojavom adenoma hipofize.

Nadalje, kod štakora je uočen porast incidencija adenoma Langerhansovih otočića gušterače u ženki i adenoma testikularnih intersticijskih stanica u mužjaka, neovisno o dozi. Ne očekuje se da će porast incidencija adenoma testikularnih intersticijskih stanica kod štakora biti od značaja za kliničku primjenu, obzirom na specifične razlike između štakora i ljudi vezano uz kontrolni mehanizam testikularnih intersticijskih stanica,

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti lijeka Lutrate depo 22,5 mg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari u prašku (bočica):

polisorbat 80
manitol (E 421)
karmelozanatrij (E 466)
trietilcitrati
poli(D, L-laktatna kiselina) (PLA).

Pomoćne tvari u otopalu (štrcaljka):

manitol (E 421)
natrijev hidroksid, razrijeđen (za podešavanje pH vrijednosti)
kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH vrijednosti)
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Niti jedno drugo otopalo, osim sterilnog otopala dostupnog u pakiranju lijeka Lutrate depo 22,5 mg, se ne smije koristiti za rekonstituciju praška Lutrate depo 22,5 mg.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije s otapalom, dobivena suspenzija se mora primijeniti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje lijeka uključuje sljedeći komplet:

1. Jednu staklenu bočicu (tip I) koja sadrži 22,5 mg leuprorelinacetata u obliku liofiliziranog praška, zatvorenu halogeniranim brom butilnim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom „flip-off“ kapicom.
2. Jednu napunjenu staklenu (tip I) štrcaljku koja sadrži 2 ml otapala, zatvorenu elastomernom kapicom.
3. Jedan polikarbonatni/HDPE adapterski sustav koji uključuje jednu sterilnu iglu (20G).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Način primjene


Bočicu s Lutrate depo 22,5 mg praškom je potrebno rekonstituirati neposredno prije primjene injekcijom. Važno je držati se aseptičke tehnike.


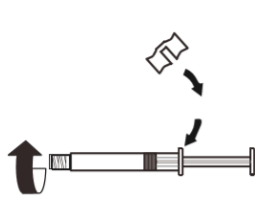
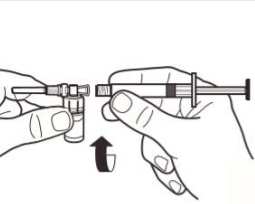
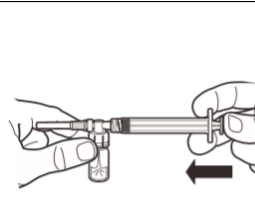
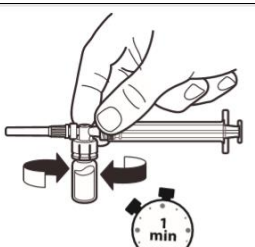
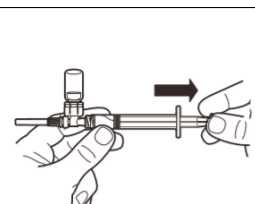
Rekonstituirani lijek je suspenzija mliječno-bijele boje.

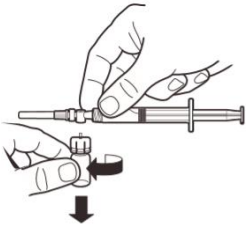
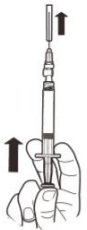
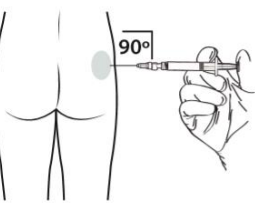
Koristite otapalo koje je priloženo u pakiranju lijeka. **Niti jedno drugo otapalo ne smije se koristiti za rekonstituciju praška Lutrate depo 22,5 mg.**

Lijek je namijenjen za jednokratnu primjenu injekcijom. Sva preostala suspenzija se mora odbaciti.

Lutrate depo 22,5 mg je potrebno rekonstituirati prema sljedećim uputama. Pažljivo pročitajte upute prije primjene lijeka:

1 	<p><u>Potpuno uklonite „flip-off“ zatvarač s vrha bočice</u> kako bi se oslobodio gumeni čep. Provjerite da je „flip-off“ zatvarač potpuno uklonjen s bočice.</p>
--	---

2		<p>Postavite bočicu u uspravan položaj na stol. Uklonite pokrov s pakiranja blistera u kojem se nalazi adapter bočice (MIXJECT). Nemojte ukloniti adapter bočice iz pakiranja blistera. Postavite MIXJECT adapter čvrsto na vrh bočice tako da bočicu probušite <u>u potpuno okomitom položaju</u>. Nježno gurnite prema dolje <u>dok ne osjetite da se adapter namjestio na svoje mjesto.</u></p>
3		<p>Pričvrstite bijelu dršku za rukovanje na štrcaljku da klikne na svoje mjesto. Odvijte gumeni poklopac sa štrcaljke u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Zatim uklonite blister pakiranje u kojem se nalazi adapter bočice (MIXJECT).</p>
4		<p>Pričvrstite štrcaljku na adapter bočice tako što ćete ju umetnuti u otvor na bočnoj strani adaptera bočice i zavrtnuti u smjeru kazaljke na satu. Lagano zavrćite štrcaljku dok se ne prestane okretati kako biste osigurali čvrsto spajanje.</p>
5		<p>Sigurno držeći štrcaljku i bočicu u uspravnom položaju, polako gurnite klip kako bi se otapalo u potpunosti prenijelo u bočicu.</p>
6		<p>S još uvijek pričvršćenom štrcaljkom na bočici, nježno tresite bočicu otprilike jednu minutu do stvaranja homogene mliječno bijele suspenzije.</p> <p>Kako bi izbjegli razdvajanje suspenzije, bitno je odmah prijeći na sljedeći korak.</p>
7		<p>Izokrenite cijeli MIXJECT sustav tako da je bočica na vrhu. Čvrsto primite MIXJECT sustav za štrcaljku i pažljivo povucite klip kako bi uvukli resuspendirani lijek iz bočice u štrcaljku.</p> <p>Na stjenkama bočice se može stvoriti nešto grudica. Ovo se smatra normalnim.</p>

8		<p>Odvojite štrcaljku s iglom od MIXJECT sustava tako da čvrsto primite štrcaljku i zaokrenete bočicu (držeći plastični čep adaptera) u smjeru kazaljke na satu.</p>
9		<p>Držite štrcaljku u USPRAVNOM položaju. Drugom rukom povucite poklopac igle prema gore. Pritisnite klip da biste izbacili zrak iz štrcaljke. Štrcaljka s lijekom spremna je za trenutnu primjenu.</p>
10		<p>Primijenite intramuskularnu injekciju iglom u glutealno područje pod kutom od 90°. Pazite da je primijenjena cijela količina lijeka. Mjesta primjene potrebno je mijenjati.</p>

Prilikom proizvodnje lijeka, bočica se puni viškom lijeka kako bi se osiguralo da je primijenjena konačna doza od 22,5 mg leuprorelinacetata.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-434848952

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. veljače 2018./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.07.2021.

