

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 3,75 mg leuprorelinacetata (što odgovara 3,57 mg leuprorelina).
1 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 1,875 mg leuprorelinacetata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Jedna bočica sadrži između 1,0 i 1,6 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 3,75 mg je indiciran za:

- i. liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog raka prostate;
- ii. liječenje endometrioze, uključujući liječenje boli i smanjenje endometriotičkih žarišta;
- iii. liječenje fibroida maternice prije operacije, radi smanjenja njihove veličine i s njima povezanog krvarenja;
- iv. liječenje raka dojke kod premenopauzalnih i perimenopauzalnih žena kod kojih je indicirana hormonska terapija;
- v. kao adjuvantno liječenje u kombinaciji s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze, za liječenje ranog stadija hormonski ovisnog raka dojke u pre- i perimenopauzalnih žena s povećanim rizikom povratka bolesti (mlađa dob, viši stupanj tumora, zahvaćenost limfnih čvorova). U žena koje su ranije primale kemoterapiju, premenopauzalni status mora se potvrditi nakon završetka kemoterapije.
- vi. očuvanje funkcije jajnika u premenopauzalnih žena s neoplazijama, liječenih kemoterapijom, u kojih je moguće preuranjeno oštećenje funkcije jajnika. Lutrate depo 3,75 mg nije zamjena za uobičajene metode očuvanja plodnosti. Liječenje GnRH analozima treba se pažljivo razmotriti od slučaja do slučaja, na temelju odnosi koristi i rizika.

U djece, Lutrate depo 3,75 mg je indiciran za:

- vii. liječenje centralnog prijevremenog puberteta (djevojčice mlađe od 9 godina i dječaci mlađi od 10 godina).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena preporučena doza lijeka Lutrate depo u obliku jednomjesečne depo injekcije je 3,75 mg i primjenjuje se kao jednokratna intramuskularna injekcija jednom u mjesec dana.

Doza lijeka Lutrate depo je uklopljena u depo formulaciju koja omogućuje kontinuirano otpuštanje leuprorelinacetata tijekom jednog mjeseca.

Odrasli muškarci

Rak prostate:

Odgovor na liječenje lijekom Lutrate depo 3,75 mg potrebno je periodički kontrolirati mjerenjem razine testosterona i prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu. Klinička ispitivanja su pokazala da u prvih 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.

U pravilu, liječenje uznapreovalog karcinoma prostate lijekom Lutrate depo 3,75 mg podrazumijeva dugotrajno liječenje i ne treba se prekidati pojavom remisije, odnosno poboljšanja.

Odrasle žene

Endometrijoza: Preporučena doza je 3,75 mg u jednoj intramuskularnoj injekciji jedanput na mjesec, tijekom samo 6 mjeseci. Liječenje treba započeti unutar prvih 5 dana menstrualnog ciklusa.

Pokazalo se da uvođenje hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL – estrogen ili progestagen) u žena koje u terapiji endometrijoze primaju GnRH analoge, ublažava gubitak mineralne gustoće kosti i vazomotorne simptome. Stoga, ako je potrebno, Lutrate depo 3,75 mg se može davati istodobno s HNL-om pri čemu valja procijeniti koristi i rizike primjene jednog i drugog lijeka.

Liječenje fibroida maternice prije operacije: Preporučena doza je 3,75 mg primijenjena kao jednokratna intramuskularna injekcija jedanput na mjesec, obično tijekom 3 – 4 mjeseca, no najviše do šest mjeseci.

Uznapreovali rak dojke: Preporučena doza je 3,75 mg primijenjena kao jednokratna intramuskularna injekcija svaki mjesec.

Rani stadij raka dojke: Preporučena doza je 3,75 mg primijenjena kao jednokratna intramuskularna injekcija svaki mjesec, u kombinaciji s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze.

U žena koje primaju kemoterapiju, liječenje leuprorelinacetatom treba započeti nakon završetka kemoterapije, nakon što se potvrdi premenopauzalni status bolesnice (vidjeti dio 4.4).

Kada se primjenjuje kao adjuvantno liječenje u kombinaciji s drugom hormonskom terapijom, preporučeno trajanje liječenja je do 5 godina.

U kombinaciji s inhibitorom aromataze za rani i uznapredovali rak dojke: liječenje leuprorelinacetatom mora se započeti najmanje 6 – 8 tjedana prije početka primjene inhibitora aromataze. Najmanje dvije injekcije leuprorelinacetata (uz interval od mjesec dana između primjene pojedinih injekcija) moraju se primijeniti prije početka primjene inhibitora aromataze.

Prije početka liječenja inhibitorom aromataze, potrebno je potvrditi supresiju jajnika niskom koncentracijom FSH i estradiola, te je potrebno ponoviti pretragu svaka tri mjeseca tijekom kombinirane terapije leuprorelinacetatom i inhibitorom aromataze (vidjeti dio 4.4).

Tijekom liječenja inhibitorom aromataze, primjenu leuprorelinacetata ne smije se prekinuti, kako bi se izbjeglo ponovno povećanje razine estrogena u premenopausalnih žena.

Očuvanje funkcije jajnika: preporučena doza je 3,75 mg primijenjena kao jednokratna intramuskularna injekcija. Bolesnici moraju primiti ovu dozu 2 tjedna prije početka kemoterapije, kako bi se omogućilo sniženje razine spolnih hormona. Nakon toga se leuprorelinacetat primjenjuje jednom mjesečno, tijekom cjelokupnog trajanja kemoterapije.

Pedijatrijska populacija

Liječenje djece leuprorelinacetatom mora biti pod sveukupnim nadzorom pedijatrijskog endokrinologa.

Doziranje se mora prilagoditi individualno.

Preporučena početna doza ovisi o tjelesnoj težini.

Djeca tjelesne težine \geq 20 kg:

Uobičajena preporučena doza lijeka Lutrate depo je 3,75 mg, u obliku depo injekcije primijenjene jedanput mjesečno kao jednokratna intramuskularna injekcija (doza odgovara volumenu rekonstituiranog lijeka od 2 ml (tj. cijeloj dozi lijeka (vidjeti dio 6.6)).

Djeca tjelesne težine $<$ 20 kg

U ovakvim rijetkim slučajevima moraju se u skladu s kliničkom aktivnošću centralnog prijevremenog puberteta primijeniti sljedeće doze: 1,88 mg leuprorelinacetata u obliku depo injekcije primijenjene jedanput mjesečno kao jednokratna intramuskularna injekcija (doza odgovara volumenu rekonstituiranog lijeka od 1 ml (vidjeti dio 6.6)).

Mora se pratiti djetetovo dobivanje na težini.

Ovisno o aktivnosti centralnog prijevremenog puberteta, u slučaju neodgovarajuće supresije možda će biti potrebno povećanje doze (temeljem kliničkih dokaza, primjerice točkasto krvarenje ili neodgovarajuća supresija gonadotropina kod LHRH testa). Najniža djelotvorna mjesečna doza se u tom slučaju treba odrediti uz pomoć LHRH testa.

Učestala je pojava sterilnog apscesa na mjestu primjene kada se leuprorelinacetat primjenjuje intramuskularno u višim dozama od preporučenih. Stoga se u takvim slučajevima treba primijeniti drugi GnRH agonist koji je namijenjen supkutanoj primjeni (vidjeti dio 4.4).

U djece se preporučuje primijeniti najmanji mogući volumen injekcije kako bi se smanjila neugoda povezana s intramuskularnom injekcijom.

Trajanje liječenja ovisno je o kliničkim vrijednostima na početku ili tijekom liječenja (predviđanje krajnje visine, brzina rasta, zrelost kostiju i/ili ubrzano sazrijevanje kostiju) o kojima odlučuje

pedijatar zajedno sa zakonskim skrbnikom i, ukoliko je prikladno, liječenim djetetom. Tijekom liječenja se mora pratiti sazrijevanje kostiju u razdobljima od 6 – 12 mjeseci.

U djevojčica sa zrelošću kostiju većom od 12 godina i dječaka sa zrelošću kostiju većom od 13 godina trebao bi se razmotriti prekid liječenja uzimajući u obzir kliničke vrijednosti.

U djevojčica se mora prije početka liječenja isključiti trudnoća. Pojava trudnoće tijekom liječenja se u pravilu ne može isključiti. U takvim slučajevima se mora zatražiti savjet liječnika.

Napomena:

Interval doziranja morao bi biti 30 ± 2 dana kako bi se spriječilo ponovno pojavljivanje simptoma prijevremenog puberteta.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega / jetre

Farmakokinetika lijeka Lutrate depo 3,75 mg nije utvrđena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre.

Starije osobe

Kao i odrasli.

Način primjene

Lutrate depo 3,75 mg smiju pripremati, rekonstituirati i primjenjivati samo zdravstveni djelatnici koji su upoznati s ovim postupcima.

Lutrate depo 3,75 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.

Liofilizirani prašak je potrebno rekonstituirati i primijeniti kao jednokratnu injekciju jednom u mjesec dana. Bočicu praška je potrebno rekonstituirati neposredno prije primjene. Kao i kod drugih lijekova koji se primjenjuju injekcijom, mjesto injiciranja je potrebno mijenjati.

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.

Muškarci:

Prethodna orhidektomija.

Lutrate depo 3,75 mg se ne smije koristiti kao monoterapija u bolesnika kod kojih je došlo do kompresije kralježnične moždine ili kod kojih su dokazane spinalne metastaze.

Žene:

Lutrate depo 3,75 mg je kontraindiciran u žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne tijekom primjene lijeka (vidjeti dio 4.4).

Lutrate depo 3,75 mg se ne smije primjenjivati u žena koje doje ili koje imaju nedijagnosticirano nenormalno vaginalno krvarenje (vidjeti dio 4.4).

Rak dojke u pre- i perimenopausalnih bolesnica: započinjanje liječenja inhibitorom aromataze prije postizanja odgovarajuće supresije jajnika primjenom leuprorelinacetata (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U djevojčica s centralnim prijevremenim pubertetom:

Lutrate depo 3,75 mg je kontraindiciran u djevojčica s centralnim prijevremenim pubertetom koje su trudne ili bi mogle biti trudne tijekom primjene lijeka. Lutrate depo 3,75 mg također je kontraindiciran u djevojčica koje doje (vidjeti dio 4.6).

Lutrate depo 3,75 mg se ne smije primjenjivati u djevojčica s centralnim prijevremenim pubertetom koje imaju nedijagnosticirano vaginalno krvarenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

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 3,75 mg.

Napadaji

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.

Depresija

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.

Poremećaji funkcije jetre

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.

Muškarci

„Rasplamsavanje“ bolesti

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 vrte 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 antiandrogenih lijekova tijekom početka liječenja. Također, slučajevi atrofije testisa i ginekomastije su opisani kod drugih LHRH agonista.

Opstrukcija uretera i kompresija kralježničke moždine

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

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

Rizik od osteoporoze

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

Odgovor na terapiju lijekom Lutrate depo 3,75 mg je potrebno pratiti pomoću kliničkih parametara i periodičkim mjerenjem razina testosterona i PSA u serumu.

Metabolički i kardiovaskularni poremećaji

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 3,75 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.

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

Poremećaji koagulacije

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.

Fraktura kralježnice i paraliza

Kod liječenja leuprorelinacetatom prijavljeni su slučajevi frakture kralježnice i paralize.

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 3,75 mg.

Žene

S obzirom da primjenom učinkovitih doza lijeka Lutrate depo 3,75 mg prestaje mjesečnica, bolesnica mora obavijestiti svog liječnika ako se redovite mjesečnice nastave.

Prolazno povišenje razine spolnih hormona

U početnom stadiju liječenja mogu se prolazno povisiti razine spolnih steroidnih hormona zbog fiziološkog učinka lijeka. Stoga se u prvim danima liječenja mogu pojačati klinički znaci i simptomi bolesti, koji s nastavkom liječenja prolaze.

Fibroidi maternice

U slučaju liječenja fibroida u maternici, prije početka primjene lijeka Lutrate depo 3,75 mg, obavezno je potvrditi dijagnozu fibroida i isključiti mogućnost prisutnosti ovarijske mase vizualno laparoskopijom, ultrazvukom ili drugom primjerenom metodom.

U žena sa submukoznim fibroidima prijavljena su jaka vaginalna krvarenja pri primjeni leuprorelina (vidjeti dio 4.8), koja su bila posljedica akutne degeneracije fibrioda. Bolesnice treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja ili boli u slučaju da je potrebna ranija kirurška intervencija.

Povećanje otpora vrata maternice

Lutrate depo 3,75 mg može povećati otpor vrata maternice, zbog čega će ga možda biti teže rastegnuti ga pri izvođenju intrauterinih kirurških zahvata.

Hipoestrogenemija i smanjenje mineralne gustoće kostiju

Zbog izazvanog hipoestrogenizma tijekom liječenja dolazi do smanjenja gustoće kostiju, dijelom možda i nepovratno. Stupanj demineralizacije kostiju zbog hipoestrogenemije razmjeran je vremenu i zbog te se nuspojave trajanje liječenja ograničava na 6 mjeseci. Općenito prihvatljiva razina smanjenja gustoće kostiju tijekom primjene LHRH analoga, poput leuprorelina, iznosi 5%. U kliničkim ispitivanjima leuprorelinacetata ta se razina kretala između 2,3% i 15,7%, ovisno o metodi mjerenja. Tijekom jednog 6-mjesečnog razdoblja liječenja taj gubitak kosti ne bi trebao biti značajan. No u bolesnika sa značajnim čimbenicima rizika za smanjenje mineralne gustoće kostiju, primjerice onih koji kronično konzumiraju alkohol i/ili puše, onih s izraženom osteoporozom u obiteljskoj anamnezi, te onih koji kronično uzimaju lijekove koji mogu smanjiti koštanu masu, kao što su primjerice antikonvulzivi i kortikosteroidi, liječenje leuprorelinacetatom može predstavljati dodatni rizik. U tih bolesnika treba prije početka liječenja lijekom Lutrate depo 3,75 mg pažljivo odvagati rizike i koristi.

Pokazalo se da uvođenje HNL-a (estrogena i progesterona) u žena koje za liječenje endometriozе primaju GnRH analoge, ublažava gubitak mineralne gustoće kosti i vazomotorne simptome.

U žena koje primaju GnRH analoge za liječenje fibroida maternice, trajanje liječenja leuprorelinacetatom treba ograničiti na 6 mjeseci, jer se njegova primjena povezuje s povećanim rizikom od gubitka mineralne gustoće kostiju. Ako je nužno nastaviti liječenje leuprorelinacetatom, promjene parametara gustoće kostiju potrebno je pomno pratiti.

Uznepredovali i rani stadij raka dojke

Kako bi se osigurala odgovarajuća supresija jajnika u pre- i perimenopauzalnih žena, liječenje leuprorelinacetatom mora se započeti najmanje 6 – 8 tjedana prije početka primjene inhibitora aromataze, te je potrebno primjenjivati injekcije leuprorelinacetata u pravilnim mjesečnim intervalima, bez prekida liječenja tijekom trajanja primjene inhibitora aromataze.

U žena koje su u trenutku dijagnosticiranja raka dojke u premenopazi i u kojih je kemoterapija dovela do amenoreje, jajnici mogu ali i ne moraju i dalje proizvoditi estrogen. Neovisno o menstrualnom statusu, premenopauzalni status potrebno je potvrditi nakon kemoterapije, a prije početka liječenja leuprorelinacetatom, i to određivanjem jesu li koncentracije estradiola i FSH u krvi unutar raspona vrijednosti za premenopauzalne žene. Na taj način će se, u slučaju menopauze uzrokovane kemoterapijom, izbjeći nepotrebno liječenje leuprorelinacetatom.

Nakon početka primjene leuprorelinacetata u žena u kojih se planira naknadno liječenje inhibitorom aromataze, važno je potvrditi odgovarajuću supresiju jajnika (menopauza inducirana analogom gonadotropina) putem redovite procjene cirkulirajućeg FSH i estradiola, u skladu s trenutno važećim

kliničkim smjernicama. U skladu s navedenim, supresiju jajnika potrebno je potvrditi niskom koncentracijom FSH i estradiola u krvi, prije početka primjene inhibitora aromataze. Ove pretrage potrebno je ponoviti svaka tri mjeseca tijekom kombinirane terapije leuprorelinacetatom i inhibitorom aromataze. Time se izbjegava povratno povišenje razine cirkulirajućeg estrogena uzrokovano inhibitorom aromataze, s posljedičnim implikacijama za rak dojke. Važno je imati na umu da se, kao odgovor na supresiju jajnika uzrokovanu analogom gonadotropina (inducirana menopauza), razine cirkulirajućeg FSH snižavaju, za razliku od prirodne menopauze u kojoj se razine FSH povećavaju.

U bolesnica u kojih je prekinuta primjena leuprorelinacetata potrebno je prekinuti i primjenu inhibitora aromataze unutar mjesec dana od zadnje primjene leuprorelinacetata.

Potrebno je obratiti posebnu pozornost na informacije o lijekovima koji se primjenjuju istodobno s leuprorelinacetatom, kao što su inhibitori aromataze, tamoksifen, inhibitori CDK4/6, kako bi se dobile važne sigurnosne informacije pri kombiniranoj terapiji s leuprorelinacetatom.

Prije početka primjene leuprorelinacetata, potrebno je odrediti mineralnu gustoću kostiju, osobito u žena koje imaju dodatne rizične faktore za osteoporozu. Ove je bolesnice potrebno pomno pratiti, te započeti liječenje ili profilaksu osteoporoze, kako je primjenjivo.

Istodobna primjena s eksemestanom ili tamoksifenom

Hipertenzija je prijavljena kao nuspojava od interesa s vrlo čestom učestalošću prilikom primjene GnRH agonista u kombinaciji s eksemestanom ili tamoksifenom.

U premenopausalnih žena s rakom dojke koje se liječe GnRH agonistom u kombinaciji s eksemestanom ili tamoksifenom potrebno je redovito pratiti kardiovaskularne rizične faktore i krvni tlak.

Hiperglikemija i dijabetes

Hiperglikemija i dijabetes prijavljeni su kao nuspojave od interesa, s čestom učestalošću, prilikom primjene GnRH analoga u kombinaciji s eksemestanom ili tamoksifenom. U premenopausalnih žena s rakom dojke, koje primaju GnRH analog u kombinaciji s eksemestanom ili tamoksifenom, potrebno je redovito pratiti rizične faktore za dijabetes, uz redovito praćenje razine glukoze u krvi. Ako je potrebno, potrebno je započeti odgovarajuću antidijabetičku terapiju, u skladu s nacionalnim smjernicama.

Depresija

Depresija je zabilježena u približno 50% bolesnica liječenih kombinacijom GnRH agonista i tamoksifena ili eksemestana, ali tešku depresiju (stupanj 3 – 4) imalo je manje od 5% bolesnica. Bolesnice je potrebno odgovarajuće informirati i, ukoliko se jave simptomi, započeti liječenje. Bolesnice koje pate od depresije ili imaju depresiju u povijesti bolesti potrebno je pomno pratiti tijekom liječenja.

Istodobna primjena s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze

Liječenje hormonski ovisnog raka dojke u ranom stadiju u premenopausalnih žena kombinacijom leuprorelinacetata s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze treba započeti tek nakon pažljive procjene rizika i koristi za pojedinu bolesnicu.

Rizik od poremećaja mišićno-koštanog sustava (uključujući bol u zglobovima ili mišićima i kostima) prilikom kombinirane terapije s inhibitorom aromataze ili tamoksifenom iznosi približno 89% za inhibitor aromataze i približno 76% za tamoksifen.

Pedijatrijska populacija

Prije početka liječenja neophodno je postaviti preciznu dijagnozu idiopatskog i/ili neurogenog centralnog prijevremenog puberteta.

Liječenje je dugotrajno i individualno prilagođeno. Lutrate depo 3,75 mg se mora primijeniti što je točnije moguće u pravilnim mjesečnim razmacima. Iznimno, odgoda primjene injekcije od nekoliko dana (30 ± 2 dana) ne utječe na ishod liječenja.

U slučaju pojave sterilnog apscesa na mjestu primjene (uglavnom zabilježenog nakon intramuskularne injekcije u višim dozama od preporučenih) može biti smanjena apsorpcija leuprorelinacetata iz depoa. U tom se slučaju moraju pratiti vrijednosti hormona (testosteron, estradiol) u dvotjednim intervalima (vidjeti dio 4.2).

Liječenje djece s progresivnim tumorom mozga mora uslijediti nakon pomne individualne procjene rizika i koristi.

U djevojčica, pojava vaginalnog i točkastog krvarenja i vaginalnog iscjetka nakon prve injekcije može biti znak smanjenja razine hormona. Vaginalno krvarenje nakon prvog/drugog mjeseca liječenja mora se dalje istražiti.

Mineralna gustoća kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD) može se smanjiti tijekom liječenja centralnog prijevremenog puberteta agonistima GnRH. Međutim, nakon prekida liječenja očuvan je prirast koštane mase, a izgleda da liječenje ne utječe na vršnu koštanu masu u kasnijoj adolescenciji.

Nakon prestanka GnRH liječenja može se primijetiti pomak epifize femura. Predložena teorija je da niske koncentracije estrogena tijekom liječenja GnRH agonistima slabe epifiznu ploču. Povećanje brzine rasta poslije prestanka liječenja posljedično rezultira smanjenjem smične sile potrebne za pomak epifize.

Lutrate depo 3,75 mg sadrži natrij

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

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 3,75 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).

Kod žena, primjena leuprorelinacetata koji se modificirano otpušta, dovodi do supresije hipofize. Funkcija hipofize se vraća na razinu prije liječenja unutar tri mjeseca nakon prekida terapije. Stoga, rezultati mjerenja sekrecije hipofiznih gonadotropina kao i razina hormona mogu biti lažni i do tri mjeseca nakon prekida terapije leuprorelinacetatom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lutrate depo 3,75 mg je kontraindiciran za primjenu u trudnica (vidjeti dio 4.3). Prije početka liječenja leuprorelinacetatom valja isključiti mogućnost trudnoće.

Primjena leuprorelinacetata može uzrokovati malformacije fetusa kada se primjenjuje u trudnica.

Pri primjeni jedanput na mjesec u preporučenoj dozi, Lutrate depo 3,75 mg obično inhibira ovulaciju i sprječava menstruaciju. No to ne znači da Lutrate depo 3,75 mg osigurava kontracepciju te je tijekom

liječenja i nakon liječenja, sve do povratka menstruacije, nužno koristiti nehormonske metode kontracepcije.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se leuprorelinacetat u majčino mlijeko, stoga se Lutrate depo 3,75 mg ne smije primjenjivati u dojilja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

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

Bolesnice valja upozoriti da, propuste li uzimanje uzastopnih doza lijeka Lutrate depo 3,75 mg, može nastupiti probojno krvarenje ili ovulacija te stoga postoji i mogućnost začeća. Također ih treba upozoriti da se jave liječniku, ukoliko posumnjaju na trudnoću. Zatrudni li bolesnica tijekom liječenja, primjenu lijeka treba prekinuti. Bolesnicu valja s tim upoznati, kao i s činjenicom da potencijalni rizik za fetus nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema provedenih studija o utjecaju lijeka Lutrate depo 3,75 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

Nuspojave zabilježene kod primjene leuprorelinacetata najvećim su dijelom posljedica specifičnog farmakološkog djelovanja lijeka, uglavnom na povišenje i sniženje razina određenih hormona.

Muškarci

Sigurnosni profil lijeka Lutrate depo 3,75 mg je temeljen na rezultatima kliničkog ispitivanja (faza III) provedenih na bolesnicima s rakom prostate kojima je dano šest uzastopnih intramuskularnih doza lijeka Lutrate depo primijenjenih u jednomjesečnom intervalu i praćene u vremenskom razdoblju od ukupno 26 tjedana. Većina štetnih događaja zabilježenih u ovom ispitivanju su uglavnom bili rezultat specifičnog farmakološkog djelovanja leuprorelinacetata te su bila 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).

Tablica 1. Broj i učestalost nuspojave tijekom liječenja leuprorelinacetatom primijenjenim jednom mjesečno kod muškaraca.

	Vrlo često	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaj metabolizma i prehrane		Povećani apetit	Anoreksija, hiperkolesterolemija, hiperlipidemija	
Psijatrijski poremećaji		Kod dugotrajne primjene: promjene	Poremećaji spavanja, nesanica, smanjeni libido, Kod kratkotrajne primjene:	

		raspoloženja, depresija	promjene raspoloženja, depresija	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	Somnolencija	
Poremećaji uha i labirinta			Vrtoglavica	
Krvožilni poremećaji	Navala vrućine			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				Intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava			Bol u donjem abdomenu, proljev, mučnina, povraćanje	
Poremećaji jetre i žuči			Hiperbilirubinemija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Hiperhidroza, noćno znojenje, hladan znoj	Periorbitalni edem, urtikarija, pruritus	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bolovi u leđima	Artralgija, spazam mišića, bol u ekstremitetima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Retencija urina, urinarna inkontinencija, polakizurija	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		Erektilna disfunkcija	Oticanje dojki, osjetljivost dojki, neuspješna ejakulacija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, astenija, pireksija, lokalne nuspojave	Slabost, osjećaj vrućine i hladnoće, osjećaj nervoze	
Pretrage			Povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina, povišene vrijednosti gama glutamiltransferaze	Produljenje QT intervala (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)

Po pitanju ozbiljnosti, 98% svih štetnih događaja povezanih s liječenjem je bilo blago do umjereno.

Lokalne nuspojave prijavljene nakon injekcije lijeka Lutrate depo 3,75 mg su slične lokalnim nuspojavama koje se javljaju kod sličnih lijekova primijenjenih intramuskularno. Bol na mjestu injiciranja, iritacija na mjestu injiciranja, nelagoda na mjestu injiciranja, stvaranje modrica na mjestu injiciranja i eritem na mjestu injiciranja su često prijavljivane. Manje često prijavljene nuspojave su bile: reakcije na mjestu injiciranja, oticanje, ozljeda i krvarenje.

Ostali štetni događaji koji su općenito prijavljeni da se javljaju pri liječenju leuprorelinacetatom:

Impotencija, smanjeni libido (također farmakološka posljedica deprivacije testosterona), periferni edem, plućna embolija, palpitacije, mialgija, mišićna slabost, zimica, dispneja, periferna vrtoglavica, osip, amnezija, smetnje vida i promijenjenu 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 urinarnu opstrukciju ili pogoršanja hematurije, mogu se pojaviti neurološki znakovi poput slabosti i/ili parestezija u donjim ekstremitetima ili pogoršanje urinarnih simptoma (vidjeti dio 4.4).

Žene

Nuspojave koje se najčešće pojavljuju u žena liječenih leuprorelinacetatom primijenjenim jednom mjesečno povezane su sa sniženom razinom estrogena: najčešće prijavljene nuspojave su navale vrućine, promjene raspoloženja uključujući depresiju (povremeno teška) i vaginalnu suhoću. Razine estrogena vraćaju se u normalnu nakon prekida liječenja.

Zbog izazvanog hipoestrogenizma tijekom liječenja dolazi do malog smanjenja gustoće kostiju, dijelom možda i nepovratno (vidjeti dio 4.4).

Tijekom liječenja može doći do vaginalnog krvarenja, kao rezultat akutne degeneracije submukoznih fibroida (vidjeti dio 4.4).

Donja tablica prikazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja, 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 $< 1/100$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka).

Tablica 2. Broj i učestalost nuspojave tijekom liječenja leuprorelinacetatom primijenjenim jednom mjesečno kod žena.

	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava					anemija (prijavljena za lijekove u ovoj skupini), trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunološkog sustava					reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, pruritus, urtikarija i rijetko, piskanje i intersticijski pneumonitis, anafilaktičke reakcije)

Poremećaji metabolizma i prehrane		promjene tjelesne težine	zmanjen apetit, abnormalna razina lipida		poremećaj tolerancije na glukozu, što može utjecati na dijabetičku kontrolu
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica, nervoza, smanjen libido	promjene raspoloženja, depresija (vidjeti dio 4.4)			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja (ponekad teška)	parestezije, omaglica		krvarenje u hipofizu je prijavljeno nakon inicijalne primjene u bolesnica s adenomom hipofize	paraliza (vidjeti dio 4.4), napadaji
Poremećaji oka			oštećenje vida		
Srčani poremećaji			palpitacije		
Krvožilni poremećaji	navale vrućine				plućna embolija, hipertenzija, hipotenzija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava		mučnina	proljevanje, povraćanje		
Poremećaji jetre i žuči			abnormalni nalazi testova jetrene funkcije (obično prolazno)		poremećaj funkcije jetre, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			ispadanje kose		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, slabost mišića	mijalgija		prijelom kralježnice (vidjeti dio 4.4), smanjenje koštane mase
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vaginitis	osjetljivost dojki, atrofija dojki, vulvovaginalna suhoća			vaginalno krvarenje

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		bol, astenija, periferni edem, lokalne nuspojave (vidjeti tablicu 1)*	pireksija, umor		
--	--	---	-----------------	--	--

* Na temelju rezultata iz kliničkog ispitivanja leuprorelinacetata u bolesnika s rakom prostate.

U žena s ranim stadijem raka dojke koje se liječe GnRH agonistom u kombinaciji s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze, zabilježene su sljedeće nuspojave:

Tablica 3. Broj i učestalost nuspojava tijekom liječenja žena s ranim stadijem raka dojke lijekom iz skupine GnRH agonista u kombinaciji s tamoksifenom ili inhibitorom aromataze

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		
Poremećaji metabolizma i prehrane		diabetes melitus, hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji	nesanica, depresija, smanjen libido			
Krvožilni poremećaji	navale vrućine, hipertenzija	embolija	miokardijalna ishemija, cerebralna ishemija, krvarenje u središnjem živčanom sustavu	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hiperhidroza			
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	poremećaji mišićno-koštanog sustava, osteoporoza	prijelom		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	inkontinencija			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vulvovaginalna suhoća, dispareunija			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	reakcije na mjestu injekcije		
Pretrage				produljenje QT intervala

Pedijatrijska populacija

Tijekom početne faze liječenja može se pojaviti kratkotrajno povišenje razina spolnih hormona (tzv. nalet hormona), nakon čega slijedi sniženje razina na vrijednosti unutar pretpubertetskog raspona. Zbog ovog farmakološkog učinka mogu se pojaviti nuspojave, osobito na početku liječenja.

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

Tablica 4. Broj i učestalost nuspojava tijekom liječenja leuprorelinacetatom primijenjenim jednom mjesečno kod djece.

	Često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava		reakcije preosjetljivosti (vrućica, osip, urtikarija, svrbež, anafilaktičke reakcije)	
Psihijatrijski poremećaji	emotivna nestabilnost		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	slučajevi apopleksije hipofize nakon primjene u bolesnika s adenomom hipofize	napadaji
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu/grčevi u abdomenu, mučnina/povraćanje		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	vaginalno krvarenje, točkasto krvarenje, vaginalni iscjedak**		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene*		

* Na temelju rezultata iz kliničkog ispitivanja leuprorelinacetata u bolesnika s rakom prostate.

** Općenito, pojavu točkastog krvarenja tijekom nastavka liječenja (nakon mogućeg krvarenja u prvom mjesecu liječenja zbog povlačenja) mora se istražiti jer može biti znak subdoziranja. Supresija hipofize se potom treba odrediti uz pomoć LHRH testa.

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 Preoziranje

Nema kliničkih iskustava s učincima akutnog preoziranja lijekom Lutrate depo 3,75 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 preoziranja potrebno pažljivo pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i potporno.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Hormoni i srodne supstancije; Analozi 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 analozi inhibiraju sekreciju gonadotropina i suprimiraju testikularnu i ovarijsku steroidogenezu. Ovaj učinak je reverzibilan s prekidom primjene lijeka.

Farmakodinamički učinci

Nakon vezanja na LHRH receptore hipofize, leuprorelinacetat uzrokuje početni porast cirkulirajućih vrijednosti luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) u muškaraca i žena. U muškaraca, razine su se inicijalno povisile kao odgovor na rano otpuštanje luteinizirajućeg hormona, te pale do kastracijskih razina nakon približno 2 – 4 tjedna. U premenopauzalnih žena, razine estradiola će se sniziti do postmenopauzalnih razina unutar mjesec dana od početka primjene lijeka.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Muškarci

Provedeno je otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje višekratne primjene lijeka Lutrate depo 3,75 mg na 160 bolesnika s rakom prostate koji prije nisu primali sistemsku terapiju za rak, hormonalnu terapiju za liječenje raka prostate te kod kojih prethodno nije izvršena operacija prostate kao ni orhidektomija. Prosječna dob ispitanika bila je $71,6 \pm 9,2$ godina. Svrha ovog ispitivanja bila je određivanje djelotvornosti i sigurnosti lijeka Lutrate depo 3,75 mg kod primjene u bolesnika s rakom prostate koji bi mogli imati koristi od androgen deprivacijske terapije. Lutrate depo 3,75 mg je primjenjivan intramuskularno u 6 mjesečnih doza.

Koncentracije testosterona su praćene u određenim danima tijekom 168 dana.

Kao što se i očekivalo, nakon prve injekcije, srednja vrijednost testosterona je naglo porasla od bazičnih vrijednosti ($4,119 \pm 1,341$ ng/ml) te treći dan dosegla vršnu vrijednost (C_{max}) $6,598 \pm 2,249$ ng/ml. Nakon dosezanja vrhunca, vrijednosti testosterona su pale te je 21. dan kod 78,7% ispitanika došlo do medicinske kastracije (definirane kao koncentracija testosterona manja od 0,5 ng/ml). Do 28. dana je kod 96,8% pacijenata dosegnuta razina kastracije, a još stroži kriterij od $\leq 0,2$ ng/ml je dosegnut kod 73,1% ispitanika.

Sekundarne mjere ishoda su uključivale određivanje koncentracija LH, FSH i PSA u serumu. Do 14. i 4. dana nakon prve injekcije lijeka Lutrate depo 3,75 mg, srednje razine LH i FSH u serumu su se smanjile ispod bazičnih koncentracija. Koncentracije su se 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, tijekom ispitivanja je primijećeno široko variranje PSA koncentracija između pojedinaca.

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 kralježnične moždine ili egzacerbacija boli u kostima). Učestalost povišenja koncentracije testosterona neposredno nakon primjene iznosila je 10,5%, dok je učestalost proboja testosterona iznosila 11,8%. Niti jedan od prolaznih porasta koncentracije testosterona nije bio povezan s povišenjem LH, kliničkim simptomima ili povišenjem PSA.

Žene

U šest opservacijskih ispitivanja leuprorelinacetata primijenjenog jedanput mjesečno, uz kemoterapiju, pokazan je zaštitni učinak na naknadnu funkciju jajnika (procijenjen prema kliničkim mjerama i simptomima preuranjene insuficijencije jajnika). U prospektivnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju u mladim premenopauzalnih žena s HR-pozitivnim ili HR-negativnim rakom dojke koje se liječe kemoterapijom, istodobno liječenje s leuprorelinacetatom primijenjenim jednom mjesečno smanjilo je rizik od razvoja preuranjene insuficijencije jajnika.

Pedijatrijska populacija

Dolazi do reverzibilne supresije otpuštanja gonadotropina iz hipofize iz čega proizlazi smanjenje razina estradiola (E2) ili testosterona na prepubertetski raspon vrijednosti.

Početna stimulacija gonada (spolni hormoni mogu „buknuti“) može dovesti do vaginalnog krvarenja u djevojčica koje su postmenarhne na početku liječenja.

Krvarenje zbog povlačenja može se pojaviti na početku liječenja. Krvarenje obično prestaje s nastavkom liječenja.

Mogu se pojaviti sljedeći terapijski učinci:

- Supresija bazalnih i stimuliranih razina gonadotropina do prepubertetskih razina.
- Supresija prijevremeno povišenih razina spolnih hormona na prepubertetske razine i zaustavljanje preuranjene mjesečnice;
- Zaustavljanje/involucija somatskog pubertetskog razvoja (Tannerova skala);
- Pобољшanje/normalizacija odnosa kronološke dobi i zrelosti kostiju;
- Sprječavanje progresivnog dozrijevanja kostiju;
- Smanjenje i normalizacija brzine rasta;
- Povećanje krajnje visine.

Ishod liječenja je supresija patološke, preuranjene aktivacije osi hipotalamus-hipofiza-gonade, u skladu s prepubertetskom dobi.

U dugotrajnom kliničkom ispitivanju u djece liječene leuprorelinacetatom u dozama do 15 mg mjesečno tijekom više od 4 godine, nakon prekida liječenja zabilježena je ponovna progresija puberteta. Praćenje 20 ispitanica do odrasle dobi pokazalo je normalne menstrualne cikluse u njih 80% te 12 trudnoća u 7 od 20 ispitanica, uključujući i višestruke trudnoće u njih 4.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kod tri uzastopne injekcije lijeka Lutrate depo 3,75 mg primijenjenih jednom mjesečno, primijećeno je da je maksimalna koncentracija leuprorelinacetata u plazmi kod pacijenata s rakom prostate (N=12) slična između tri ciklusa. Nakon prve primjene (dani 0-28), C_{max} je bila $13\,145,6 \pm 3070,6$ pg/ml. Prosječno vrijeme potrebno da se dosegne C_{max} (T_{max}) je bilo 0,04 dana, što odgovara 0,96 h (raspon 0,96 – 4,08 h).

Distribucija

Nije provedeno ispitivanje distribucije lijeka Lutrate depo 3,75 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 3,75 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 leuprorelinacetata u 3 pacijenata, manje od 5% doze je bilo izlučeno u urinu 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. 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pomoćne tvari u prašku (bočica):

polisorbat 80
manitol (E 421)
karmelozanatrij (E 466)
trietilcitrat
50:50 poli(D,L-laktatna-koglikolatna kiselina) (PLGA).

Pomoćne tvari u otapalu (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 otapalo osim sterilnog otapala dostupnog u pakiranju lijeka Lutrate depo 3,75 mg se ne smije koristiti za rekonstituciju praška Lutrate depo 3,75 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 3,75 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



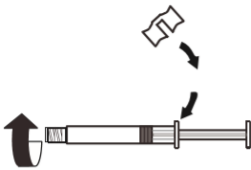
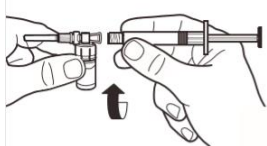
Bočicu s Lutrate depo 3,75 mg praškom je potrebno rekonstituirati neposredno prije primjene injekcijom. Važno je držati se aseptičke tehnike.

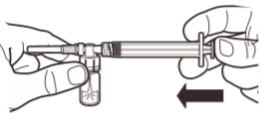
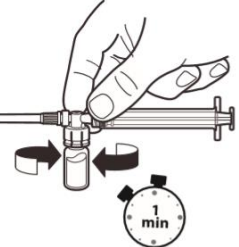
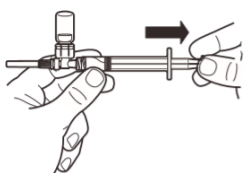
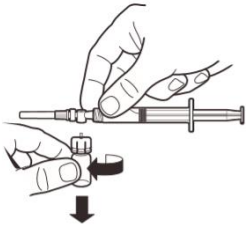
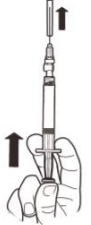
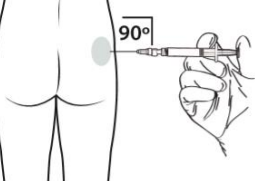
Rekonstituirani lijek je suspenzija mliječno-bijele boje.

Koristite otapalo koje je priloženo u pakiranju lijeka. **Niti jedno drugo otapalo ne smije se koristiti za rekonstituciju praška Lutrate depo 3,75 mg.**

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

Lutrate depo 3,75 mg je potrebno rekonstituirati prema sljedećim uputama. Pažljivo pročitajte upute prije primjene lijeka:

1 	<p><u>Potpuno uklonite „flip-off“ zatvarač</u> s vrha bočice 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 s pakiranja blistera. Postavite MIXJECT adapter čvrsto na vrh bočice tako da bočicu probušite u potpuno okomitom položaju. Nježno gurnite prema dolje dok ne osjetite da se adapter namjestio na svoje mjesto.</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 <u>do stvaranja homogene mliječno bijele suspenzije.</u></p> <p>Kako bi izbjegli razdvajanje suspenzije, <u>bitno je odmah prijeći na sljedeći korak.</u></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°.</p> <p>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 3,75 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-274164806

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28. veljače 2018./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

01.07.2021.