

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЗМ РУ	5128 / 08.06.09
Одобрено:	36 / 28.04.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lucrin PDS Depot® 3,75 mg, lyophilized microspheres and solvent for suspension for injection
Лукрин PDS Депо 3,75 mg, лиофилизат и разтворител за инжекционна суспензия.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 предварително напълнена двукамерна спринцовка (PDS) съдържа 3,75 mg леупрорелин ацетат (*leuprorelin acetate*) под формата на стерилни лиофилизирани микросфери.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Леофилизат 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.

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.

Централен преждевременен пубертет

Лечение на деца с клинично потвърдена диагноза централен преждевременен пубертет (идиопатичен или неврогенен) с поява на полови белези преди 8-годишна възраст при момичета и 9-годишна възраст при момчета. Клиничното потвърждение на диагнозата преди започване на лечението трябва да включва:

- провеждането на GnRH-стимуляционен тест;
- определянето на костната възраст ;
- измерването на ръста и теглото;
- определяне нивата на половите хормони (стероиди);
- определяне нивата на надбъбречните стероиди за изключване на вродена хиперплазия на надбъбреците;
- определяне нивата на човешкия бета-хорионгонадотропин за изключване на хорионгонадотропин-секретиращ тумор;
- ултразвуково изследване на таза/надбъбреците и тестисите за изключване на стероиди-секретиращ тумор;
- провеждането на компютърна томография на главата за изключване на вътречерепен тумор.

4.2. Дозировка и начин на приложение



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

Препоръчваната доза при възрастни е 3,75 mg леупрорелин ацетат (1 предварително напълнена двукамерна спринцовка), приложена еднократно подкожно или интрамускулно всеки месец.

Дозировка при централен преждевременен пубертет

Преди започване на лечението е необходимо клинично потвърждение на диагнозата и индивидуално определяне на дозата при всяко дете.

Препоръчваната начална доза леупрорелин ацетат е 0,3 mg/kg, прилагана на всеки 4 седмици (минимум 7,5 mg) интрамускулно или подкожно.

Началната доза може да бъде определена въз основа на телесното тегло, както следва:

Тегло на детето	Доза	Брой инжекции	Обща месечна доза
≤ 25 kg	3,75 mg x 2	1	7,5 mg
> 25 до 37,5 kg	3,75 mg x 3	2	11,25 mg
> 37,5 kg	3,75 mg x 4	2	15 mg

Ако за постигането на общата желана доза са необходими две инжекции, то те трябва да бъдат поставени едновременно.

При повечето от децата, първоначално определената доза е достатъчна за постигането на желания ефект и тази доза се прилага като поддържаща през целия период на лечението. Ако първоначално определената доза не води до желания терапевтичен резултат, необходимо е постепенно повишаване на дозата с 3,75 mg на всеки четири седмици до достигането му и поддържане на тази доза през целия период на лечението. Дозата се титрира до липса на прогресия на заболяването, потвърдена с клинични или лабораторни показатели.

За контрол на терапевтичния ефект, в първите два месеца от началото на лечението или при промяна на дозата, е необходимо провеждането на GnRH-стимулационен тест, изследване на половите хормони и определяне на стадия по Tanner. Измерването на костната възраст трябва да става на всеки 6 до 12 месеца.

Преустановяване на лечението с леупрорелин ацетат трябва да бъде извършено преди навършването на 11 години при момичетата и 12 години при момчетата.

4.3. Противопоказания

Продуктът не се прилага при:

- Свръхчувствителност към леупрорелин, сходни нонапептиди или декапептиди или някое от помощните вещества на продукта; има данни за изолирани случаи на анафилаксия с Lucrin Depot за месечно приложение;
- доказана хормонална нечувствителност на туморите; след хирургична кастрация леупрорелин ацетат не води до допълнително понижаване нивото на тестостерона и не се препоръчва за приложение;
- бременност или при 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 вътресъдовото инжектиране.



Рак на простата

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

При някои от пациентите може да се появи временно усилване на болките в костите, което се повлиява със симптоматично лечение. Както и при другите LHRH-антагонисти, съобщават се 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 пациентите с риск може да се обмисли започване на лечението с ежедневно инжектиране на леупрорелин ацетат през първите две седмици, което ще улесни евентуалното му преустановяване. 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 началото на 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 симптоми, 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, налагащо 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

При всяко хипоестрогенно състояние могат да настъпят промени в минералната плътност на костите. Нейното намаляване може да бъде обратимо след спиране на лечението с леупрорелин ацетат.

Лабораторни изследвания

Отговорът на лечението с леупрорелин ацетат трябва да бъде проследяван чрез измерване серумните нива на тестостерона, наред със стойностите на простатно-специфичния антиген (PSA). При повечето пациенти през първите седмици от лечението, нивата на тестостерона се повишават спрямо базовите стойности, последвано от понижение до тях или до по-ниски нива в края на втората седмица от лечението. Нива, подобни на тези при кастрация, се постигат обикновено 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, тъй като леупрорелин ацетат се метаболизира с от пиптидазата без участието на цитохром Р-450-ензимната система и се свързва с плазмените протеини само в около 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 продукта. 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 случаите на възникнала по време на лечението бременност, поради риск от спонтанен аборт на плода в резултат от промените на хормоналните нива.

Преди началото на лечението трябва да се изключи потенциална бременност (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 и 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 базовите стойности, последвано от понижаване до тях или до по-ниски в края на втората седмица от лечението.

През първите няколко седмици трябва да се има предвид възможността от засилване симптомите при пациенти с метастази в областта на гръбначния стълб и/или обструкция на пикочните пътища или хематурия, което в някои случаи прогресира до появата на неврологични проблеми като временна слабост и/или парестезии 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 при формата за ежемесечно приложение:

Стомашно-чревни нарушения: повишение на теглото (25,3%), анорексия (11,3%).

Нарушения на ендокринната система: понижаване на либидото (42%), горещи вълни (52%), повишено потене (38%).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: никтурия (43%), импотентност (41%), дизурия (19%), тестикуларни нарушения (24%), инфекции на пикочните пътища (13%) и повишение на PSA (9%).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: реакции на мястото на инжектиране (8%), пруритус (14%).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: болки в костите (22%).

Други: умора (18%) и мускулна слабост (17%).

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 ендометриозата 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, подобни на тези 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-чревни нарушения, отоци, повишение/загуба на тегло, акне, повишено окосмяване, ставни нарушения, миалгия, понижаване на либидото, депресия/емоционална лабилност, замаяност, нервност, нервно-мускулни нарушения, хипоестезия, парастезии, кожни реакции, промени от страна на гърдите – чувствителност и болезненост, пиелонефрит, увреждане на пикочните пътища, вагинит, суха кожа, намаляване на костната маса (след продължително 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 сила, понижаване/повишение на апетита, грипоподобен 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.

Наблюдаваните нежелани реакции при деца като цяло не се различават от тези при възрастни.

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.

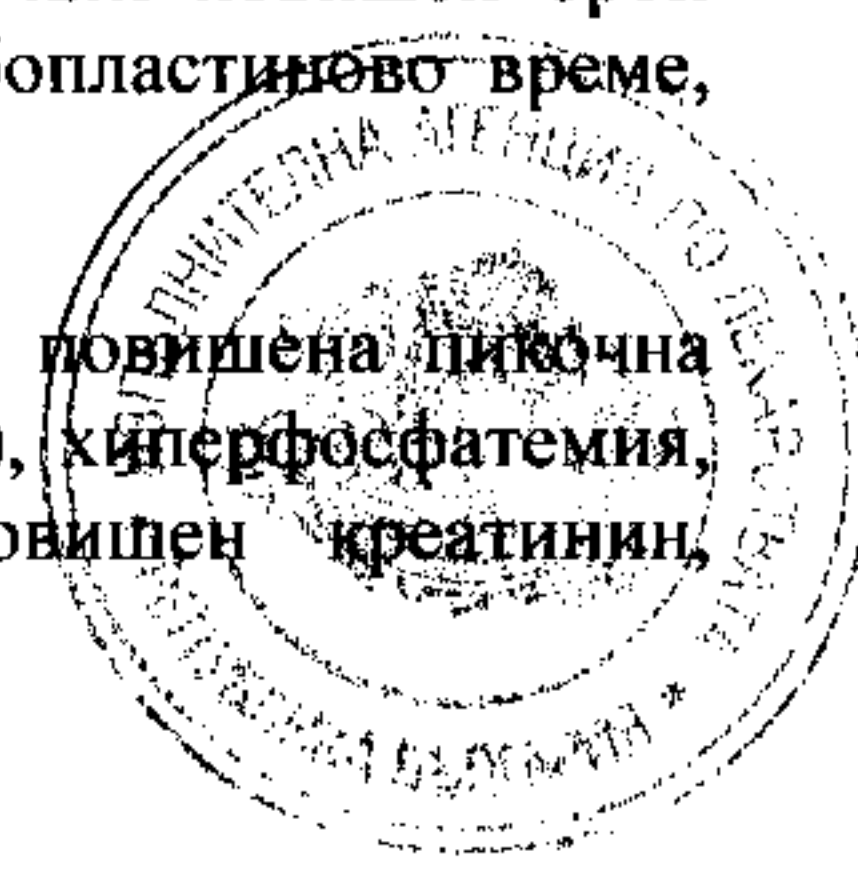
Сърдечно-съдови нарушения: стенокардна болка, брадикардия, изменения в ЕКГ/исхемия, сърдечни шумове, застойна сърдечна недостатъчност, хипертония, хипотония, преходен исхемичен пристъп, сърдечни аритмии, инфаркт на миокарда, флебит, варикозни вени, белодробна емболия, мозъчен инсулт, синкоп/загуба на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

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 левкоцити, лимфедем, удължено протромбиново време и парциално тромбoplastиново време, намаляване 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 таза, болки в крайниците, функционални нарушения на крайниците, миалгия, парализа, прешленни фрактури, анкилозиращ спондилит, симптоми, подобни на тези при тендо-синовиит.

Нарушения на нервната система: тревожност, замаяност, депресия, нарушения на паметта, промени в настроението, хипестезия, безсъние, летаргия, повишаване на либидото, нервност, невромускулни нарушения, периферна невропатия, парестезии, нарушения на съня, вертиго, изтръпване на части от тялото, халюцинации. Много рядко се съобщава за гърчове.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: дихателни нарушения, диспнея, епистаксис, хемофтиза, кашлица, обструкция на синусите, фарингит, плеврален излив, плеврално триене, пневмония, белодробна фиброза, белодробен инфилтрат.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: дерматит, косопад, усилен растеж на косата, кожен обрив, кожни лезии, 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, амблиопия, тинитус.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: спазми на пикочния мехур, хематурия, повишено отделяне на урина, спешни позиви за уриниране, инфекции на пикочните пътища, обструкция на пикочните пътища, увреждане 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 обилно и продължително вагинално кървене, оток на пениса, увреждане на пениса, болки в областта на простатата.

Има изолирани съобщения за 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 са докладвани случаи на хипофизарна апоплексия след първоначално приложение на продукта 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. При проучвания върху 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. В случай на необходимост се препоръчва предприемане на симптоматични и поддържащи мерки.

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 на естествения гонадорелин, 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 гонадорелин, който се освобождава пулсово от хипоталмуса, при продължително терапевтично приложение леупрорелин ацетат блокира трайно гонадорелиновите рецептори на хипофизата и след първоначална краткотрайна стимулация предизвиква десенсibiliзирането им ("down"-регулация). Вследствие на това, при възрастни, след две до четири седмици се наблюдава обратимо потискане освобождаването на гонадотропин от хипофизата с едновременно понижаване на тестостерона до ниво на кастрация, съответно на нивото на естрогена до стойностите след овариалектомия или менопауза (<30 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. То 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.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След приложението на инжекционната суспензия на Lucrin Depot, леупрорелин се освобождава непрекъснато през период 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 няма 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 от около 3 часа.

Проучванията при животни с белязан ¹⁴C- 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 да бъдат допълнително метаболизирани.

Специални популации

Фармакокинетиката на леупрорелин ацетат при пациенти с чернодробни или бъбречни увреждания не е установена.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведени са проучвания за карциногенен потенциал при плъхове и мишки с двугодишна продължителност. На 24-ия месец е наблюдавано дозо-зависимо повишение 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

Предна камера с лиофилизата за инжекционна суспензия:

- съполимер на млечната киселина
- манитол

Втора камера с разтворител за 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.

Ллиофилизатът и разтворът за инжекционна суспензия имат срок на годност 36 (тридесет и шест) месеца.

6.4. Специални условия на съхранение

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

6.5. Данни за опаковката



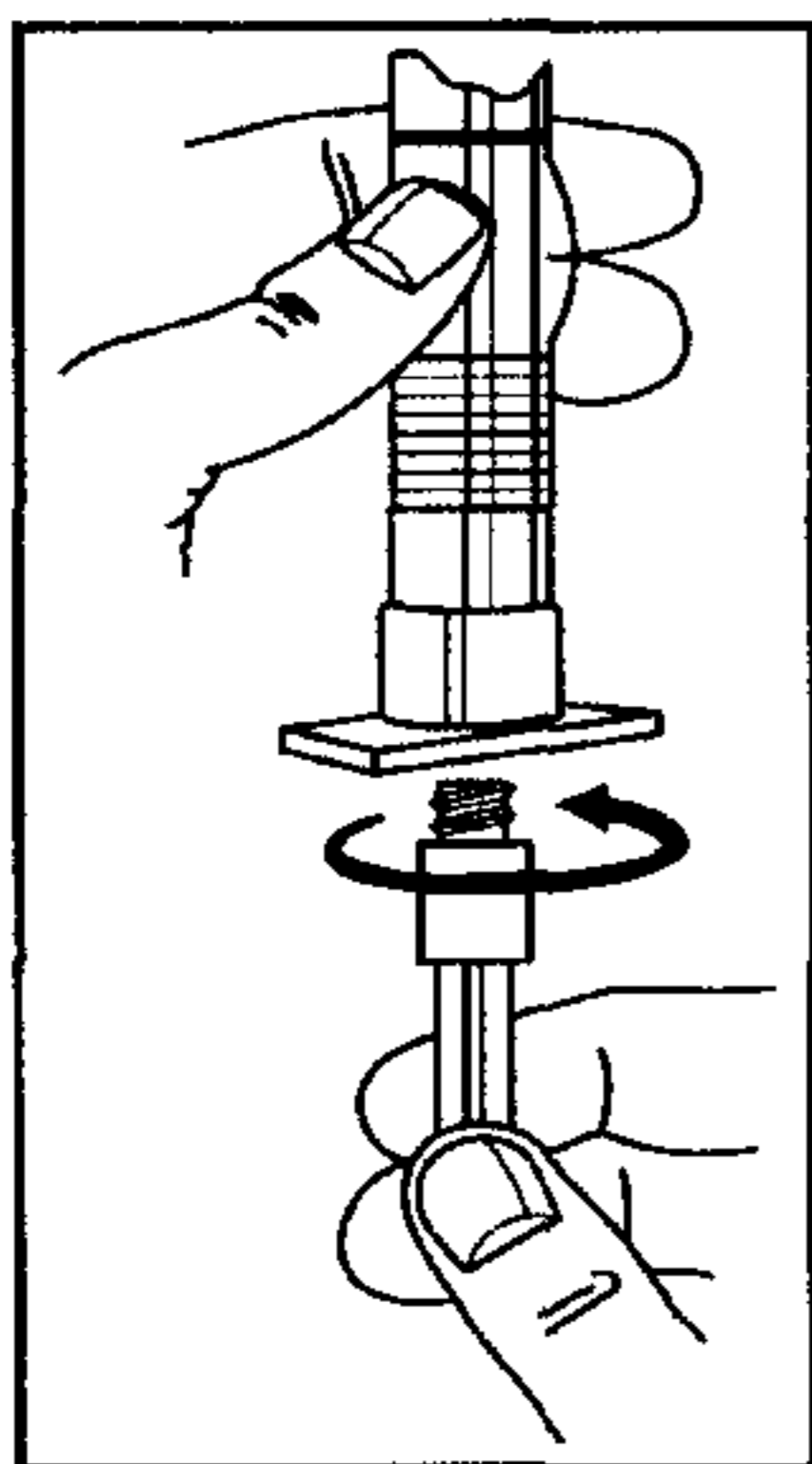
1 предварително напълнена двукамерна спринцовка с игла 23G
1 бутало
1 тампон, напоен с алкохол
Листовка: информация за потребителя

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

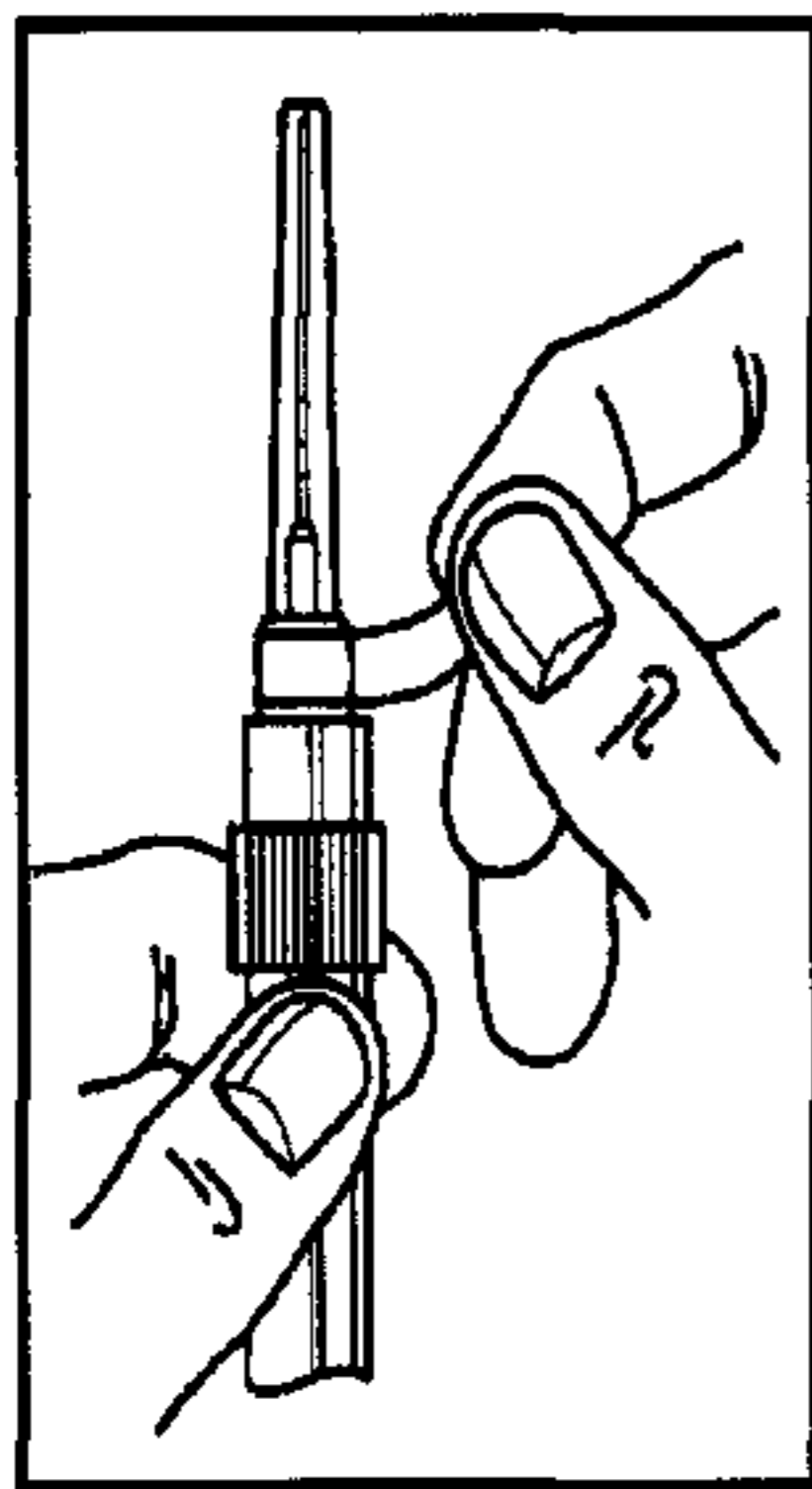
Няма специални изисквания (вж. също т. 4.2).

Приготвяне на инжекционната суспензия

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

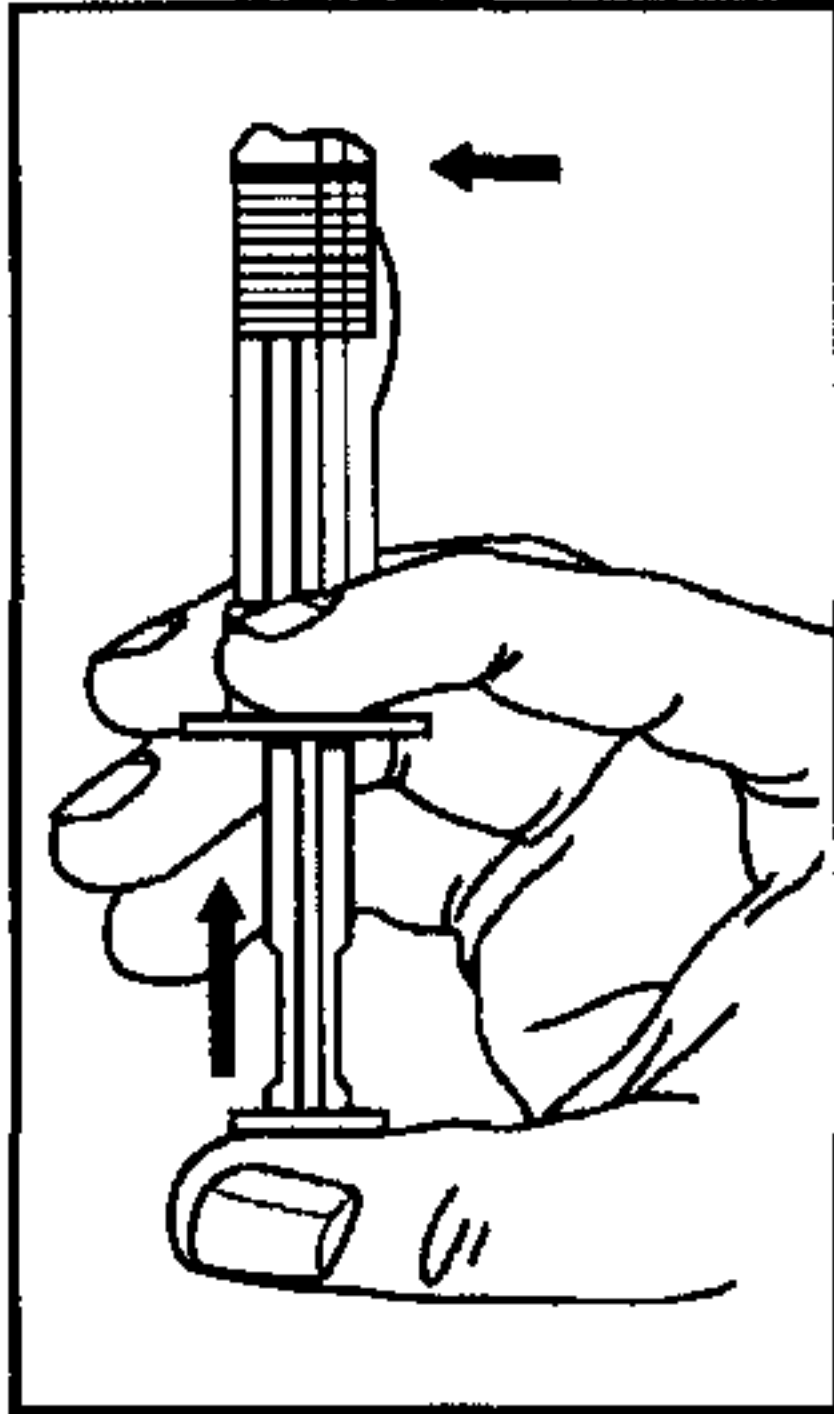


1. Навийте бялото бутало до края на ограничителя, докато не започне да се върти на място.

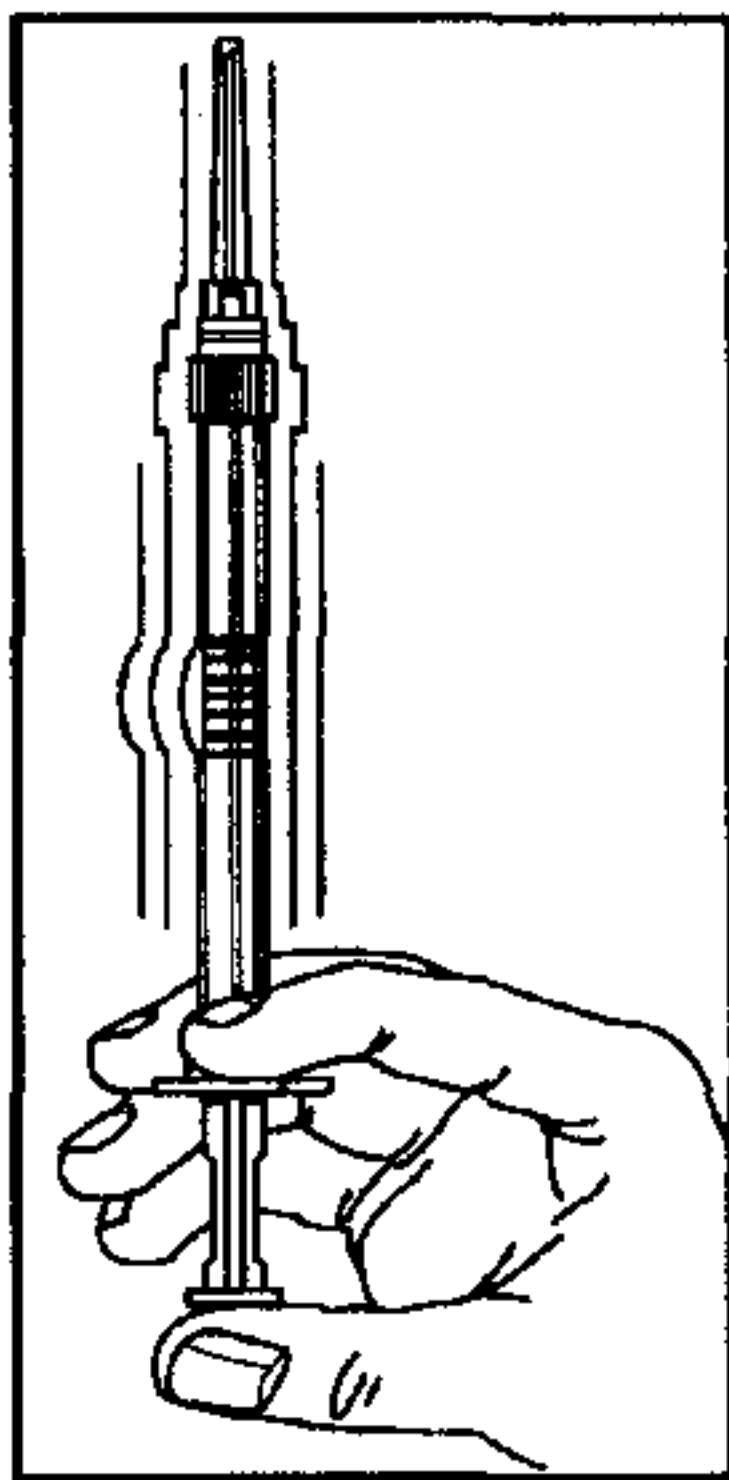


2. Отстранете пръстена от фолио, за да освободите иглата.





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. Задръжете спринцовката в ИЗПРАВЕНО положение (с иглата нагоре). Внимателно я разклатете до пълно разтваряне на микросферите (частиците) и получаването на еднородна суспензия с вид на мляко. Задръжете спринцовката в ИЗПРАВЕНО положение (с иглата нагоре). С другата ръка изтеглете нагоре капачето на иглата без да го завъртате. Задръжете 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 много бързо след разтваряне на частиците; ето защо леупрорелин ацетат трябва да се смесва с разтворителя непосредствено преди приложението.

