

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lutrate Depot, 22,5 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 22,5 mg leuporeliny octanu (co odpowiada 21,42 mg leuporeliny).  
1 ml odtworzonej zawiesiny zawiera 11,25 mg leuporeliny octanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Proszek: biały lub białawy proszek.

Rozpuszczalnik: przejrzysty, klarowny roztwór bez widocznych strąków (pH 5,0 -7,0).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Lutrate Depot jest wskazany w leczeniu paliatywnym zaawansowanego raka gruczołu krokowego wrażliwego na terapię hormonalną.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zazwyczaj zalecana dawka produktu leczniczego Lutrate Depot to 22,5 mg w postaci wykonywanego raz na trzy miesiące wstrzyknięcia o przedłużonym uwalnianiu, podawana w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym w odstępach co trzy miesiące.

Zastosowanie postaci leku o przedłużonym, kontrolowanym uwalnianiu zapewnia stałe uwalnianie leuporeliny octanu w ciągu trzech miesięcy po podaniu produktu Lutrate Depot 22,5 mg. Liofilizowany proszek należy odtworzyć i stosować w pojedynczym wstrzyknięciu domięśniowym, podawanym w odstępach co trzy miesiące. Należy unikać przypadkowego podania dotętniczego lub dożylnego. Proszek z mikrosferami, znajdujący się w fiolce produktu Lutrate Depot, należy odtworzyć bezpośrednio przed wstrzyknięciem domięśniowym. Jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych długotrwale we wstrzyknięciach, należy okresowo zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

Nie należy przerywać stosowania produktu Lutrate Depot, gdy wystąpi remisja choroby lub poprawa kliniczna.

Należy monitorować reakcję pacjenta na leczenie produktem Lutrate Depot, oznaczając okresowo zarówno stężenie testosteronu w surowicy, jak i swoisty antygen sterczowy (PSA). W badaniach klinicznych wykazano, że u większości pacjentów niepoddanych wcześniej orchidektomii, stężenie testosteronu zwiększało się podczas 4 pierwszych dni leczenia, a następnie malało, osiągając wartości kastracyjne w ciągu 3 do 4 tygodni. Od tego momentu stężenie kastracyjne (zdefiniowane jako stężenie testosteronu równe lub mniejsze niż 0,5 ng/ml) utrzymywało się tak długo, jak długo

stosowano leczenie.

Jeśli reakcja pacjenta na leczenie jest mniejsza od oczekiwanej, zaleca się upewnić, czy stężenia testosteronu w surowicy osiągnęły wartości kastracyjne lub utrzymują się na ich poziomie. Niekiedy w początkowym okresie leczenia występuje przemijające zwiększenie aktywności fosfatazy kwaśnej, które zazwyczaj po ok. 4 tygodniach leczenia powraca do wartości prawidłowych lub zbliżonych do normy.

#### Czas leczenia

Produkt Lutrate Depot należy stosować w postaci wstrzyknięć domięśniowych podawanych raz na trzy miesiące. Z reguły terapia zaawansowanego raka gruczołu krokowego produktem Lutrate Depot wymaga długotrwałego stosowania, dlatego nie należy przerywać leczenia, gdy wystąpi remisja choroby lub poprawa kliniczna.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież:*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Lutrate Depot u dzieci i młodzieży. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu Lutrate Depot do czasu uzyskania tych danych.

##### *Niewydolność nerek lub wątroby:*

Nie badano farmakokinetyki produktu Lutrate Depot u pacjentów z niewydolnością wątroby lub nerek.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

W badaniu klinicznych produktu Lutrate Depot 22,5 mg średnia wieku osób badanych wynosiła  $71,0 \pm 9,02$  lata. Tak więc dane odnoszące się do farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Lutrate Depot dotyczą także tej populacji.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Lutrate Depot powinien być przygotowywany, rekonstruowany i podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny, który zna te procedury

Lutrate Depot należy podawać wyłącznie domięśniowo. Nie stosować innych dróg podania. Jeśli produkt został omyłkowo podany podskórnie, należy uważnie monitorować stan pacjenta ze względu na brak danych, dotyczących innych niż domięśniowa dróg podania produktu Lutrate Depot. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz **punkt 6.6**.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, analogi hormonu uwalniającego luteotropinę (LHRH) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Lutrate Depot, wymienioną w punkcie 6.1.

W piśmiennictwie medycznym znajdują się doniesienia o reakcjach anafilaktycznych po podaniu syntetycznego hormonu LHRH lub analogów agonistów LHRH.

Przebyta orchidektomia.

Nie wolno stosować produktu Lutrate Depot w monoterapii u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje ucisk na rdzeń kręgowy lub przerzuty do kręgosłupa.

Lutrate Depot nie jest wskazany do stosowania u kobiet.

Lutrate Depot nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W początkowym okresie leczenia produktem Lutrate Depot, tak jak podczas leczenia innymi agonistami LHRH, może wystąpić przemijające zwiększenie stężenia testosteronu. W niektórych przypadkach powoduje to wystąpienie charakterystycznych objawów lub nasilenie rozrostu guza, prowadzące do zaostrzenia objawów raka gruczołu krokowego, które zazwyczaj zmniejszają się podczas kontynuacji leczenia (patrz **punkt 4.8**). Zespół zaostrzenia („flare”) może występować w postaci układowych lub neurologicznych objawów (np. jako ból kości). Opisano także przypadki zaniku jąder i ginekomastii po stosowaniu innych agonistów LHRH.

Leczenie należy natychmiast przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, sugerujące anafilaksję lub reakcję anafilaktyczną (duszność, astma, katar, obrzęk naczynioruchowy głośni, hipotonia, pokrzywka, wysypka, świąd lub śródmiąższowe zapalenie płuc). Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować o tym pacjentów, ostrzegając ich, że powinni przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią opisane powyżej objawy. Pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości na leuprolid, należy uważnie monitorować. Nie powinni oni ponownie stosować produktu Lutrate Depot.

U pacjentów leczonych leuporeliny octanem obserwowano pojedyncze przypadki niedrożności cewki moczowej (z hematurią lub bez) i ucisku na rdzeń kręgowy lub przerzutów do kręgosłupa, mogących powodować porażenie, niekiedy z powikłaniami prowadzącymi do zgonu. Pacjentom z ryzykiem wystąpienia niedrożności cewki moczowej, ucisku na rdzeń kręgowy lub przerzutów do kręgosłupa należy w pierwszych tygodniach leczenia zapewnić ścisłą opiekę lekarską. U tych pacjentów należy rozważyć profilaktyczne leczenie antyandrogenami.

W razie wystąpienia urologicznych lub neurologicznych powikłań należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

U pacjentów leczonych agonistami GnRH, jak np. leuprolidu octanem, występuje zwiększone ryzyko depresji (która może być ciężka). Pacjenci powinni być o tym poinformowani, a w przypadku wystąpienia objawów depresji - odpowiednio leczeni.

W piśmiennictwie opisywano występowanie zmniejszenia gęstości mineralnej kości u mężczyzn po zabiegu orchidektomii lub leczonych agonistami LHRH. Włączenie antyandrogenu do schematu leczenia zmniejsza utratę masy kostnej, ale nasila ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych, takich jak zaburzenia krzepnięcia i obrzęki. Jeśli lek z grupy antyandrogenów jest stosowany przez dłuższy czas, należy zwrócić szczególną uwagę na przeciwwskazania i środki ostrożności związane z jego długotrwałym stosowaniem. Podczas leczenia leuporeliny octanem należy ściśle nadzorować pacjentów z ryzykiem wystąpienia osteoporozy lub z wywiadem obciążonym osteoporozą (patrz **punkt 4.8**).

Podczas stosowania leuporeliny octanu informowano o występowaniu zaburzeń czynności wątroby i żółtaczki przebiegającej ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych. Z tego powodu należy uważnie obserwować pacjentów i w razie konieczności wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Należy kontrolować reakcję pacjenta na leczenie produktem Lutrate Depot, monitorując parametry kliniczne oraz oznaczając okresowo stężenie testosteronu i antygenu PSA w surowicy.

U pacjentów mogą wystąpić zmiany metaboliczne (np. nietolerancja glukozy lub zaostrzenie istniejącej cukrzycy, stłuszczenie wątroby), nadciśnienie tętnicze, zmiany masy ciała i zaburzenia sercowo-naczyniowe. Jak należy się spodziewać w odniesieniu do tej grupy leków, może wystąpić lub zaostrzyć się istniejąca wcześniej cukrzyca. Z tego powodu podczas leczenia produktem Lutrate Depot pacjenci z cukrzycą mogą wymagać częstszego kontrolowania stężenia glukozy we krwi. Przed rozpoczęciem leczenia oraz podczas prowadzenia deprivacji androgenowej należy starannie monitorować pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia choroby metabolicznej lub sercowo-

naczyniowej. Leczenie leuproreliny octanem powoduje zahamowanie osi przysadka mózgowa-gruczoły płciowe. Podczas leczenia oraz po jego zakończeniu mogą ulec zmianie wyniki badań diagnostycznych czynności gonadotropowej przysadki oraz czynności gruczołów płciowych.

U pacjentów leczonych leuproreliny octanem informowano o występowaniu wydłużonego czasu protrombinowego. Należy zachować ostrożność, stosując leuprolidu octan u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami krwawienia, trombocytopenią lub leczonych lekami przeciwzakrzepowymi.

Raportowano o występowaniu drgawek podczas stosowania leuproreliny octanu. Dotyczyło to pacjentów z wywiadem obciążonym występowaniem drgawek, padaczki, zaburzeń krążenia mózgowego, nieprawidłowości lub guzów ośrodkowego układu nerwowego oraz pacjentów leczonych jednocześnie lekami wywołującymi drgawki, takimi jak np. bupropion i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Opisywano także występowanie drgawek u pacjentów spoza tych grup.

Leuprolidu octan należy stosować z zachowaniem ostrożności w chorobie sercowo-naczyniowej (w tym w zastoinowej niewydolności serca), chorobie zakrzepowo-zatorowej, obrzękach, depresji i udarze przysadki mózgowej.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednej fiołce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

#### Leczenie przeciwandrogenowe może powodować wydłużenie odstępu QT

U pacjentów z wywiadem lub czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5), lekarz przed rozpoczęciem leczenia produktem Lutrate Depot powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes*.

#### Idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe

U pacjentów otrzymujących leuprorelinę notowano występowanie idiopatycznego nadciśnienia śródczaszkowego (rzekomy guz mózgu). Pacjentów należy ostrzec, aby zwracali uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy idiopatycznego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego, w tym ciężki lub nawracający ból głowy, zaburzenia widzenia i szumy uszne. Jeśli u pacjenta wystąpi idiopatyczne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, należy rozważyć przerwanie leczenia leuproreliną.

#### Ciężkie skórne działania niepożądane

W związku ze stosowaniem leuproreliny zgłaszano ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS) i toksyczną martwicę rozplywną naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu. W momencie przepisania leku należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach oraz prowadzić ścisłą obserwację pod kątem ciężkich reakcji skórnych. W przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na te reakcje, leuprorelinę należy natychmiast odstawić i rozważyć zastosowanie leczenia alternatywnego (w stosownych przypadkach).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji w fazie farmakokinetycznej leuproreliny octanu z innymi produktami leczniczymi. Ponieważ jednak leuproreliny octan jest peptydem rozkładanym przez peptydazę, a nie przez enzymy cytochromu P-450, oraz wiąże się z białkami osocza jedynie w 46%, nie należy spodziewać się interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami.

Ponieważ leczenie deprivacją androgenów może wydłużać odstę QT, należy starannie rozważyć jednocześnie zastosowanie produktu Lutrate Depot z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstę QT lub wywoływać zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes*, takimi jak przeciwwarytmiczne leki klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpsychotyczne itp. (patrz punkt 4.4).

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### *Ciąża:*

Produkt Lutrate Depot nie jest wskazany do stosowania u kobiet w ciąży.

Wstrzyknięcie leuprolidu octanu może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli został on podany kobiecie ciężarnej. Z tego powodu możliwe jest wystąpienie spontanicznego poronienia po podaniu tego leku w czasie ciąży.

##### *Karmienie piersią:*

Nie należy stosować produktu Lutrate Depot u kobiet karmiących piersią.

##### *Płodność:*

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu Lutrate Depot na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może jednak ulec pogorszeniu wskutek wystąpienia zaburzeń widzenia i zawrotów głowy.

#### 4.8 Działania niepożądane

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa produktu Lutrate Depot został opracowany na podstawie wyników badania klinicznego III fazy. W badaniu tym pacjentom z rakiem gruczołu krokowego podano domięśniowo w odstępie trzech miesięcy dwie dawki produktu Lutrate Depot; okres leczenia i obserwacji po jego zakończeniu wynosił łącznie 6 miesięcy. Większość raportowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem wynikała głównie z właściwości farmakologicznych leuporeliny octanu i była spowodowana supresją testosteronu.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu produktu Lutrate Depot były uderzenia gorąca, zmęczenie, osłabienie, nadmierne pocenie, nudności i bóle kości.

Poniżej przedstawiono, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, działania niepożądane odnotowane podczas badań klinicznych. Wymieniono je według częstości występowania, zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ; rzadko:  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10\,000$ ).

**Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia produktem Lutrate Depot 22,5 mg**

| Klasyfikacja układów i narządów                     |   |
|---|---|
| <i>Częstość występowania: Działania niepożądane</i> |   |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>          | <i>Często: Zmniejszone łaknienie</i><br><i>Niezbyt często: Hipercholesterolemia</i> |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                        | <i>Często: Bezsenność, zmniejszenie popędu seksualnego. W leczeniu</i>              |

|   |
|---|
| <p>długotrwałym: zmiany nastroju, depresja.<br/> <i>Niezbyt często:</i> Zaburzenia snu, zaburzenie emocjonalne, lęk, złość.<br/> W leczeniu krótkotrwałym: zmiany nastroju, depresja.</p>   |
| <p><b>Zaburzenia układu nerwowego</b><br/> <i>Często:</i> Zawroty głowy<br/> <i>Niezbyt często:</i> Zaburzenia smaku, mrowienie, ból głowy, śpiączka.<br/> <i>Częstość nieznana:</i> Idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe (rzekomy guz mózgu) (patrz punkt 4.4)</p>  |
| <p><b>Zaburzenia oka</b><br/> <i>Niezbyt często:</i> Nieostre widzenie</p>  |
| <p><b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b><br/> <i>Niezbyt często:</i> Zapalenie opłucnej<br/> <i>Częstość nieznana:</i> Zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc.</p>  |
| <p><b>Zaburzenia ucha i błędnika</b><br/> <i>Niezbyt często:</i> Szumy uszne</p>  |
| <p><b>Zaburzenia naczyniowe</b><br/> <i>Bardzo często:</i> Uderzenia gorąca<br/> <i>Często:</i> Zaczzerwienienie twarzy</p>   |
| <p><b>Zaburzenia żołądka i jelit</b><br/> <i>Często:</i> Nudności, biegunka.<br/> <i>Niezbyt często:</i> Ból w nadbrzuszu, zaparcie.</p>  |
| <p><b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b><br/> <i>Często:</i> Nadmierne pocenie, świąd, zimne poty.<br/> <i>Niezbyt często:</i> Wykwity skórne w postaci grudek, wysypka, uogólniony świąd, nocne poty.<br/> <i>Częstość nieznana:</i> Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica rozplywna naskórka (SJS, TEN) (patrz punkt 4.4), toksyczne wykwity skórne, rumień wielopostaciowy</p>  |
| <p><b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b><br/> <i>Często:</i> Bóle kości, bóle stawów.<br/> <i>Niezbyt często:</i> Ból pleców, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból szyi.</p>  |
| <p><b>Zaburzenia nerek i układu moczowego</b><br/> <i>Często:</i> Częstomocz, oddawanie moczu w nocy, ból w układzie moczowym, zmniejszony odpływ moczu.</p>  |
| <p><b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b><br/> <i>Często:</i> Zaburzenia erekcji<br/> <i>Niezbyt często:</i> Ból sutków, ból w obrębie miednicy, zanik jąder, zaburzenia dotyczące jąder.</p>  |
| <p><b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b><br/> <i>Często:</i> Zmęczenie, osłabienie, ból, miejscowe reakcje niepożądane (patrz tabela 2).<br/> <i>Niezbyt często:</i> Uczucie gorąca, nadmierne pocenie.</p>  |
| <p><b>Badania diagnostyczne</b><br/> <i>Często:</i> Zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia triglicerydów, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia glukozy.<br/> <i>Niezbyt często:</i> Zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG (patrz punkty 4.4 i 4.5), skrócenie odstępu QT w zapisie EKG, odwrócenie załamka T w zapisie EKG, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie szybkości przesączania kłębuszkowego, zmniejszenie wartości hematokrytu, nieprawidłowe wyniki</p> |

|   |
|---|
| <p>badania krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie średniej objętości krwinki czerwonej (MCV), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, zwiększenie objętości zalegającego moczu.</p> |
|---|

Pod względem ciężkości objawów 84,7% wszystkich działań niepożądanych związanych z leczeniem miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były uderzenia gorąca (77,3%), przy czym w 57,7% przypadków określono je jako łagodne, a w 17,2% - jako umiarkowane. Pięć przypadków uderzeń gorąca (3,1%) raportowano jako ciężkie.

Podczas badania odnotowano 38 miejscowych reakcji niepożądanych w miejscu wstrzyknięcia (LAR), zgłoszonych przez 24 pacjentów (14,7%).

Miejscowe działania niepożądane raportowane po wstrzyknięciu produktu Lutrate Depot 22,5 mg są takie same, jak raportowane po domięśniowym wstrzyknięciu innych, podobnych produktów leczniczych. Najczęściej były to: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia. Niezbyt często raportowano o wystąpieniu dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywki w miejscu wstrzyknięcia, odczuwania ciepła w miejscu wstrzyknięcia, bólu w miejscu przebicia naczynia, bólu stawów, bólu mięśniowo-szkieletowego i krwotoku z miejsca wstrzyknięcia (**tabela 2**).

**Tabela 2. Odsetek pacjentów z miejscowymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem Lutrate Depot**

| Główna klasyfikacja układów i narządów*     |   |
|---|---|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Odsetek pacjentów z miejscowymi działaniami niepożądanymi (%) |
| <i>Bardzo często</i>                        |   |
| Ból w miejscu wstrzyknięcia                 | 10,4  |
| <i>Często</i>                               |   |
| Rumień w miejscu wstrzyknięcia              | 3,1   |
| Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia        | 2,5   |
| <i>Niezbyt często</i>                       |   |
| Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia          | 0,6   |
| Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia           | 0,6   |
| Uczucie ciepła w miejscu wstrzyknięcia      | 0,6   |
| Krwotok w miejscu wstrzyknięcia             | 0,6   |
| Ból stawów                                  | 0,6   |
| Ból mięśniowo-szkieletowy                   | 0,6   |
| Ból w miejscu przebicia naczynia            | 0,6   |

\*W odniesieniu do niektórych pacjentów występowała więcej niż jedna kategoria działań niepożądanych.

Wszystkie te zdarzenia raportowano jako łagodne. Żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu miejscowych zdarzeń niepożądanych.

Pozostałe zdarzenia niepożądane, które odnotowano podczas leczenia leuproreliny octanem obejmują: obrzęki obwodowe, zator płucny, palpacje, bóle mięśni, osłabienie mięśni, dreszcze, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, wysypkę, zaniki pamięci, zaburzenia widzenia i zaburzenia skórne. Rzadko informowano o występowaniu martwicy przysadki u pacjentów z gruczolakiem przysadki po zastosowaniu zarówno krótko-, jak i długo działających agonistów LHRH. Rzadko odnotowano występowanie małopłytkowości i leukopenii. Raportowano o zmianach w tolerancji glukozy.

#### Zmiany gęstości kości

Znane są doniesienia z piśmiennictwa dotyczące zmniejszenia gęstości kości u mężczyzn poddanych orchidektomii lub leczonych analogami LHRH. Można przypuszczać, że długotrwałe leczenie leuporeliną może nasilać objawy osteoporozy. Informacja o zwiększonym ryzyku złamań osteoporotycznych - patrz **punkt 4.4**.

#### Zaostrzenie przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby

W pierwszych tygodniach leczenia leuporeliną może wystąpić zaostrzenie podmiotowych i przedmiotowych objawów choroby. W przypadku nasilenia się takich zmian, jak przerzuty do kręgosłupa i (lub) zwężenie dróg moczowych lub krwiomocz, mogą wystąpić objawy neurologiczne w postaci osłabienia i (lub) parestezji kończyn dolnych lub może dojść do dalszego zaostrzenia objawów urologicznych (patrz **punkt 4.4**).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

Brak danych klinicznych dotyczących ostrego przedawkowania produktu Lutrate Depot lub leuporeliny octanu. W badaniach klinicznych, w których pacjentom z rakiem gruczołu krokowego podawano codziennie przez okres do 2 lat leuporeliny octan w dawce wynoszącej aż 20 mg na dobę (podskórnie), nie występowały działania niepożądane inne niż te, które obserwowano po podaniu dawki 1 mg na dobę.

W badaniach na zwierzętach, którym podawano dawki przewyższające nawet 500-krotnie zalecaną dawkę u człowieka, występowały: duszność, zmniejszona aktywność oraz podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. Po przedawkowaniu należy ściśle monitorować stan pacjenta oraz wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej. Hormony i ich pochodne. Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę; kod ATC: L02AE02.

#### Mechanizm działania

Nazwa chemiczna leuporeliny octanu to: 5-okso-L-prolilo-L-histydyl-L-tryptofylo-L-serylo-L-tyrozylo-D-leucylo-L-leucylo-L-arginylo-L-prolilo-etyloamid.

Leuporeliny octan nie wywiera działania farmakologicznego po podaniu doustnym ze względu na słabe przenikanie przez błony biologiczne i niemal całkowite unieczynnienie przez jelitowe enzymy proteolityczne.



Leuproreliny octan wykazuje właściwości silnego agonisty LHRH zarówno zastosowany krótkotrwale, jak i w leczeniu przerywanym, jednak analogi LHRH stosowane w sposób ciągły, niepulsacyjny powodują zahamowanie wydzielania gonadotropin oraz steroidogenezy zachodzącej w jądrach.

#### Działanie farmakodynamiczne

Po związaniu się z receptorami LHRH w przysadce mózgowej leuproreliny octan wywołuje początkowo zwiększenie stężenia luteotropiny (LH) i folikulotropiny (FSH) we krwi, prowadząc do przemijającego zwiększenia stężeń testosteronu i dihydrotestosteronu. Jednak po 5 do 8 dniach od podania produktu leczniczego analogi LHRH powodują zmniejszenie wrażliwości kompleksu receptorowego LHRH i (lub) zmniejszenie liczby receptorów w przednim płacie przysadki mózgowej. Z powodu zmniejszonej liczby receptorów na powierzchni komórek zmniejsza się pobudzenie komórek, a tym samym synteza i uwalnianie gonadotropin. W ten sposób po kilku tygodniach leczenia agonistą LHRH maleje wydzielanie LH i FSH. W wyniku tego komórki Leydiga w jądrach przestają wytwarzać testosteron, którego stężenie w surowicy w ciągu 2 do 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia zmniejsza się do wartości kastracyjnych (mniejsze niż 0,5 ng/ml).

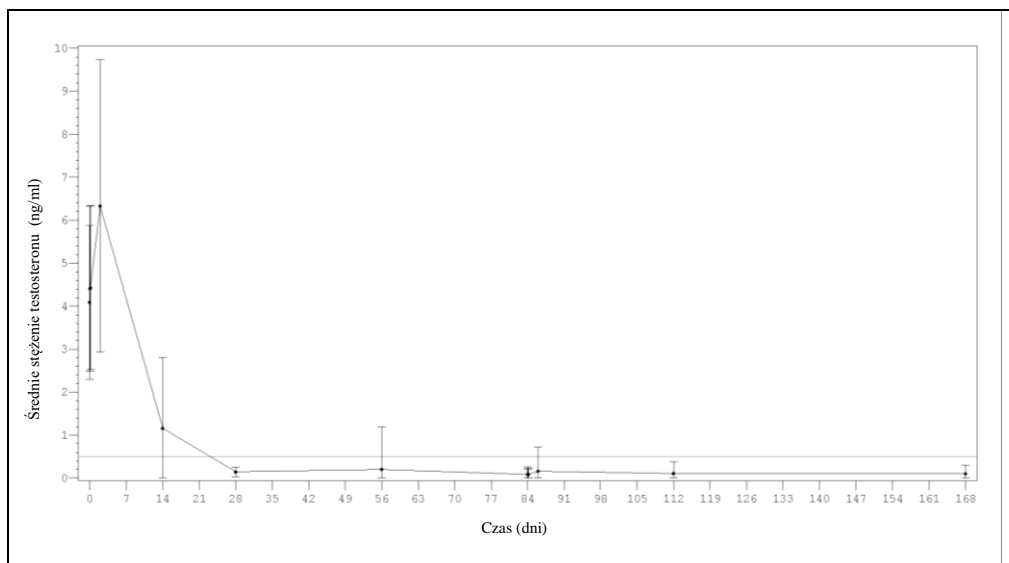
#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W otwartym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z zastosowaniem dawek wielokrotnych produktu Lutrate Depot 22,5 mg uczestniczyło 163 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Lutrate Depot u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, którzy mogli odnieść korzyści z deprywacji androgenów. Lutrate Depot stosowano domięśniowo w 2 dawkach podanych w odstępie 3 miesięcy.

Podczas trwającego 168 dni badania oznaczano w różnych dniach stężenie testosteronu. Próbkę krwi pobierano w dniach: 0 (1h i 4 h po podaniu produktu Lutrate Depot), 2, 14, 28, 56 i 84 (przed podaniem drugiej dawki), 84 (1h i 4 h po podaniu drugiej dawki), 86, 112 i 168. Główny punkt końcowy badania obejmował wartości stężenia testosteronu  $\leq 0,5$  ng/ml oraz niewystępowanie brakujących danych odnoszących się do oznaczeń w dniach 28, 84 i 168. Każdy pacjent, u którego stężenie testosteronu było większe niż 0,5 ng/ml lub brak było danych dotyczących jakiegokolwiek punktu czasowego (spośród dni 28, 84 i 168), był klasyfikowany jako niepowodzenie, chyba że brak danych wynikał ze zdarzenia takiego, jak zgon pacjenta, który nie miał związku z badanym lekiem. Konkretnie, jeśli brak danych w jakimkolwiek punkcie czasowym (28, 84 i 168 dni) był wynikiem działań niepożądanych spowodowanych przez lek badany lub stosowaną terapię, przypadek pacjenta był klasyfikowany jako niepowodzenie.

Po pierwszym wstrzyknięciu stężenie testosteronu zwiększyło się gwałtownie w porównaniu do stężenia wyjściowego ( $4,09 \pm 1,79$  ng/ml), osiągając drugiego dnia po podaniu stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) wynoszące  $6,33 \pm 3,40$  ng/ml. Po osiągnięciu wartości maksymalnych stężenie testosteronu zmniejszyło się, osiągając 28. dnia leczenia u 98,8% (159/161) pacjentów wartości typowe dla kastracji medycznej (zdefiniowanej jako stężenia testosteronu mniejsze niż 0,5 ng/ml). Dodatkowo 77,0% pacjentów spełniło w tym samym czasie bardziej restrykcyjne kryteria wynoszące  $\leq 0,2$  ng/ml (ryc. 1). W 168. dniu badania u 99,4% (150/151) pacjentów stężenie testosteronu było mniejsze niż 0,5 ng/ml, przy czym u 90,7% z nich stężenia te wynosiły  $\leq 0,2$  ng/ml. Zgodnie z definicją głównego punktu końcowego (patrz powyżej) poziom kastracyjny utrzymywał się podczas badania u 98,1% (158/161) pacjentów.

**Rycina 1. Średnie ( $\pm$ SD) stężenie testosteronu w osoczu podczas leczenia produktem Lutrate Depot 22,5 mg (dwa wstrzyknięcia podane domięśniowo w odstępie 3 miesiące)**



Wyniki analizy czułości, przeprowadzonej zarówno w odniesieniu do występowania w jakimkolwiek punkcie czasowym pojedynczego zwiększenia stężenia testosteronu w reakcji na kolejne wstrzyknięcie (tzw. "*testosteron escape*"), jak i w odniesieniu do przypadków braku danych traktowanych jako niepowodzenie, wykazały wskaźnik kastracji wynoszący około lub powyżej 92% w każdym punkcie czasowym. Wartości te wynosiły: 28. dzień = 97,5% (157/161), 56. dzień = 93,2% (150/161), 84. dzień przed podaniem drugiej dawki = 96,9% (156/161), 84. dzień<sub>1 h</sub> po podaniu = 91,9% (148/161), 84. dzień<sub>4 h</sub> po podaniu = 91,9% (148/161), 86. dzień = 93,8% (151/161), 112. dzień = 92,5% (149/161) oraz 168. dzień = 93,2% (150/161).

Częstość występowania przypadków tzw. "*testosterone escape*" bezpośrednio po drugim wstrzyknięciu produktu wynosiła 6,8% (11/161), a częstość samoistnego zwiększenia stężenia testosteronu w czasie długotrwałego leczenia (tzw. przełom testosteronowy) - 6,2% (10/161). Żaden z przypadków przemijającego zwiększenia stężenia testosteronu obserwowanego w przebiegu badania nie wiązał się ze zwiększeniem stężenia LH, objawami klinicznymi lub zwiększeniem wartości PSA. U żadnego pacjenta z przełomem testosteronowym nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych sugerujących zespół zaostrzenia w postaci zatrzymania moczu, ucisku na rdzeń kręgowy lub bólu kości.

Drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności obejmowały oznaczanie aktywności LH i FSH oraz antygenu PSA w surowicy. Średnie stężenie LH i FSH w surowicy zmniejszyło się poniżej wartości wyjściowych 14. dnia po pierwszym wstrzyknięciu produktu Lutrate Depot. Stężenia te utrzymywały się zdecydowanie poniżej wartości wyjściowych od 28. dnia badania do końca jego trwania. Podczas badania stopniowo zmniejszało się (w pierwszym miesiącu) średnie stężenie PSA w surowicy, a następnie utrzymywało się na stałym poziomie poniżej wartości wyjściowych do końca badania. Obserwowano jednak występowanie podczas badania znacznych różnic międzypersonalnych dotyczących stężenia PSA.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym w odstępie 3 miesięcy dwóch dawek produktu Lutrate Depot stężenie maksymalne leuporeliny octanu w osoczu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (n=30) było podobne w każdym z dwóch cykli leczenia. Po pierwszym wstrzyknięciu (dni 0-84) stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) wynosiło  $46,79 \pm 18,008$  ng/ml. Średni czas wystąpienia  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) wynosił

0,07 dnia, co odpowiada 1,68 h (przedział 1,008 do 4,008 h).

#### Dystrybucja

Nie badano dystrybucji produktu Lutrate Depot. Jednak u zdrowych ochotników płci męskiej, którym we wstrzyknięciu dożylnym podano 1 g leuporeliny octanu, objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła 27 litrów. Wiązanie z białkami osocza ludzkiego *in vitro* wynosiło 43 do 49%.

#### Eliminacja

Nie badano metabolizmu ani wydalania produktu Lutrate Depot.

Przypuszczalnie leuporelina jest metabolizowana do mniejszych, nieczynnych peptydów, które mogą być wydalane lub ulegać dalszemu rozpadowi.

Po wstrzyknięciu dożylnym 1 g leuporeliny octanu średni klirens układowy u zdrowych ochotników płci męskiej wynosił 7,6 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji – ok. 3 h (model dwukompartamentowy).

Po podaniu 3 pacjentom leuporeliny octanu wydalone zostało z moczem w postaci niezmienionej oraz jako metabolit M-I mniej niż 5% podanej dawki.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Niewydolność nerek lub wątroby*

Nie badano farmakokinetyki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne pochodzące z badań konwencjonalnych, dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności leuporeliny octanu, potwierdzają brak specjalnego ryzyka dla ludzi. Jak należało przypuszczać na podstawie znanych właściwości farmakologicznych produktu leczniczego, badania niekliniczne wykazały jego wpływ na reprodukcję, który był przemijający. W badaniach, dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję, leuporeliny octan nie wykazywał działania teratogennego. U królików obserwowano jednak działanie embriotoksyczne lub letalne.

Badania działania rakotwórczego przeprowadzone na szczurach, otrzymujących leuporeliny octan podskórnie (0,6 do 4 mg/kg/dobę), wykazały zależne od dawki zwiększenie częstości występowania gruczolaków przysadki. Ponadto obserwowano znamienne, lecz niezależne od dawki, zwiększenie częstości występowania gruczolaków wyspowo-komórkowych trzustki u samic oraz gruczolaków wywodzących się z komórek śródmiąższowych jąder u samców, przy czym największy odsetek występował w grupie otrzymującej najmniejszą dawkę. Stosowanie leuporeliny octanu powodowało zahamowanie rozrostu różnych guzów wrażliwych na hormony (guzy gruczołu krokowego u samców szczurów szczepów Noble i Dunning oraz wywołane przez dimetylobenzoantracen – DMBA nowotwory sutka u samic szczurów). Nie obserwowano takiego działania w badaniach rakotwórczości u myszy. Nie prowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego produktu Lutrate Depot.

W badaniach *in vitro* oraz *in vivo*, dotyczących leuporeliny octanu, wykazano brak działania mutagennego. Nie badano działania mutagennego produktu Lutrate Depot.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Substancje pomocnicze proszku (fiolka)

Polisorbat 80  
Mannitol (E 421)  
Karmeloza sodowa (E 466)  
Trietylu cytrynian  
Poli(kwas mlekowy) (PLA)

Substancje pomocnicze rozpuszczalnika (ampułkostrzykawka)

Mannitol (E 421)  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ze względu na brak badań zgodności nie należy mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

Do rekonstytucji proszku Lutrate Depot nie należy używać żadnego innego rozpuszczalnika, oprócz jałowego rozpuszczalnika znajdującego się w zestawie.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata (w nieotwieranym opakowaniu).

Po rekonstytucji, przeprowadzonej przez dodanie rozpuszczalnika, należy niezwłocznie podać otrzymaną zawiesinę.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie handlowe zawiera:

1. Jedną (1) fiolkę z bezbarwnego szkła typu I zawierającą 22,5 mg leuproreliny octanu w postaci liofilizatu; fiołka jest zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem (zamknięcie typu *flip-off*).
2. Jedną (1) ampułko-strzykawkę ze szkła typu I zawierającą 2 ml rozpuszczalnika z zamknięciem z gumy chlorobutyłowej.
3. Jeden (1) element łącznikowy (poliwęglan/HDPE) z jedną (1) jałową igłą o średnicy 20 G.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Sposób podawania:



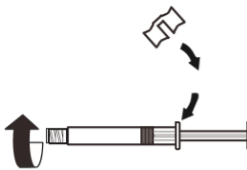
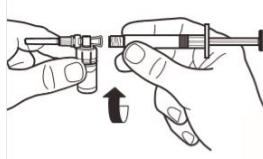
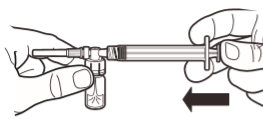
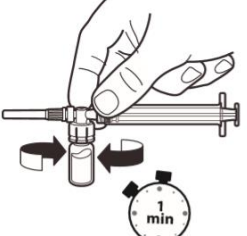
Zawarty w fiolce produktu Lutrate Depot należy odtworzyć bezpośrednio przed wstrzyknięciem domięśniowym. Należy się upewnić, że procedura rekonstytucji odbywa się zgodnie z zasadami aseptyki.

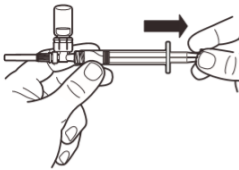
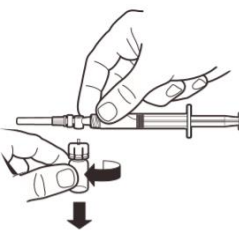

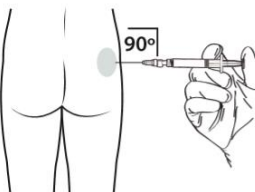
Odtworzony produkt jest zawiesiną o mlecznobiałej barwie.

**Używać wyłącznie substancji rozcieńczającej dołączonej do zestawu. Nie stosować żadnego innego rozpuszczalnika do rekonstytucji produktu leczniczego Lutrate Depot.**

Produkt jest przeznaczony do jednorazowego wstrzyknięcia. Należy wyrzucić wszelkie pozostałości roztworu

Podczas rekonstytucji produktu leczniczego Lutrate Depot należy stosować się do poniższych zaleceń. Przeczytać uważnie przed podaniem produktu:

|  |  |
|--|--|
| <p>1</p>    | <p><u>Całkowicie usunąć zrywalne wieczko z górnej części fiolki, odsłaniając gumowy korek. Upewnić się, że żadne części zrywalnego wieczka nie pozostały na fiolce.</u></p>  |
| <p>2</p>    | <p>Umieścić fiolkę na stole, w pozycji pionowej. Oderwać osłonkę z blistra zawierającego łącznik fiolki (MIXJECT). Nie wyjmować łącznika fiolki z blistra. Umieścić blister z łącznikiem fiolki mocno na górnej części fiolki, przekuwając fiolkę znajdującą się w całkowicie pionowej pozycji. Delikatnie docisnąć, aż poczuje się, że łącznik wskoczył na swoje miejsce.</p> |
| <p>3</p>   | <p>Przymocować biały -uchwyt do strzykawki tak, aby <b>go zatrzasnąć</b>. <b>Odkręcić gumową nasadkę strzykawki w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.</b> Następnie <b>zjąć opakowanie blistrowe z systemu MIXJECT.</b></p>   |
| <p>4</p>  | <p>Podłączyć strzykawkę do adaptera ampułki, wkręcając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara w otwór z boku adaptera. <b><u>Ostrożnie dokręcać strzykawkę do momentu, w którym przestanie się obracać, aby zapewnić szczelne połączenie.</u></b></p>  |
| <p>5</p>  | <p>Utrzymując strzykawkę i ampulkę w pozycji pionowej, powoli naciskać tłok, aby <b>przenieść całość substancji rozcieńczającej do ampulki.</b></p>  |
| <p>6</p>  | <p>Gdy strzykawka wciąż jest połączona z ampulką, <b>delikatnie wstrząsać ampulką przez około jedną minutę aż do uzyskania jednolitej mlecznobiałej zawiesiny.</b> Aby uniknąć rozdzielenia zawiesiny, <b><u>należy niezwłocznie przejść do następnych kroków.</u></b></p>   |

|    |   |  |
|----|---|--|
| 7  |    | Odwrócić system MIXJECT tak, aby ampulka znajdowała się na górze. Mocno chwycić system MIXJECT za strzykawkę i powoli odciągać tłok, aby wprowadzić przygotowany produkt do strzykawki. <b>Część produktu może ulec zbryleniu lub przykleić się do ścianek ampulki. Jest to normalne zjawisko.</b> |
| 8  |    | Odłączyć adapter ampulki od systemu MIXJECT połączonego ze strzykawką: Mocno chwycić strzykawkę i obrócić ampulkę (trzymając za plastikową nasadkę adaptera) w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara.   |
| 9  |    | Trzymać strzykawkę PIONOWO. Drugą ręką pociągnąć nasadkę igły do góry. Nacisnąć tłok tak, aby usunąć powietrze ze strzykawki. <b>Strzykawka zawierająca produkt jest gotowa do <u>natychmiastowego podania</u>.</b>  |
| 10 |  | Wykonać zastrzyk domięśniowy, wprowadzając igłę pod kątem 90 stopni w okolice pośladka. <b>Upewnić się, że wstrzyknięta została cała ilość produktu.</b> Miejsca wstrzyknięcia powinny być zmieniane.  |

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstrasse 211  
8054 Graz  
Austria

## 8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22807

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

20.11.2015

15.11.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**