

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лутрат Депо 3,75 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.  
Lutrate Depot 3.75 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection.

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 3,75 mg леупрорелинов ацетат [leuprorelin acetate] (еквивалентни на 3,57 mg леупрорелин).

1 ml от готова за инжектиране суспензия съдържа 1,875 mg леупрорелинов ацетат.

#### Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа от 1,3 до 1,7 mg (0,01 mmol) натрий (под формата на натриева сол на кармелоза).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.

Прах: бял до почти бял прах.

Разтворител: бистър, безцветен, без видими частици разтвор (pH 5,0 – 7,0).

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лутрат Депо е показан за палиативно лечение на локално напреднал или метастатичен рак на простатата.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Обичайната препоръчителна доза на Лутрат Депо е 3,75 mg под формата на месечна депо-инжекция, прилагана еднократно интрамускулно веднъж месечно.

Лутрат Депо трябва да се прилага под наблюдение на лекар или на квалифициран здравен специалист.

Дозата Лутрат Депо 3,75 mg, позволява непрекъснато освобождаване на леупрорелинов ацетат в продължение на един месец е включена в депо форма. Лиофилизираният прах следва да бъде разтворен и приложен като еднократна интрамускулна инжекция на месечни интервали. Интраартериално или интравенозно приложение следва да се избягва. Съдържанието на флакона, микросферичен прах Лутрат Депо, следва да се разтвори непосредствено преди инжектирането му. Както при другите лекарствени продукти прилагани редовно чрез инжекция, мястото на инжектиране следва да се променя периодично.

Терапията с Лутрат Депо не следва да се прекратява при поява на ремисия или подобрение.

Отговорът на лечението с Лутрат Депо следва да се проследява чрез периодично вземане на серумните нива на тестостерона както и на простатно специфичния антиген (PSA). Клиничните

<b>ИЗДАВНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120331
Разрешение №	BG (MA) (P), 51026
Одобрение №	13-07-2020



проучвания показват, че нивата на тестостерона се повишават през първите 4 дни на лечение при повечето пациенти без хирургична орхиектомия. След това те спадат и достигат стойности, подобни на тези при кастрация до 3-4 седмици. След достигане на тези нива (дефинирани като тестостерон под 0,5 ng/ml), те се запазват докато трае терапията.

Ако реакцията на пациента изглежда субоптимална е препоръчително да се потвърди, че серумните нива на тестостерона са достигнали или се запазват на кастратно ниво. В началото на лечението понякога се наблюдава краткотрайно повишение на стойностите на киселинната фосфатаза, които обикновено се нормализират до 4-та седмица на лечението.

#### Продължителност на лечението

Лутрат Депо се прилага като месечна интрамускулна инжекция.

#### Специални популации

##### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Лутрат Депо при педиатричните пациенти не са установени. Ето защо, докато липсват данни за безопасността и ефикасността, Лутрат Депо не се препоръчва за деца или младежи.

##### *Бъбречна/чернодробна недостатъчност*

Фармакокинетиката на Лутрат Депо при пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност не е установена.

##### *Пациенти в напреднала възраст*

В клиничното проучване на Лутрат Депо средната възраст на изследваните пациенти е  $71.6 \pm 9.2$  години. Ето защо КХП отразява фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на Лутрат Депо при тази популация.

#### Начин на приложение

Лутрат Депо се прилага само интрамускулно. Да не се прилага по друг начин. Ако бъде приложен погрешка подкожно, пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно, тъй като няма данни за приложението на Лутрат Депо по друг начин, освен интрамускулно. За инструкции относно разтварянето на лекарствения продукт, вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, лутеинизиращ хормон рилизинг хормон (LHRH) аналози или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. В медицинската литература се съобщава за анафилактични реакции към синтетични LHRH или LHRH агонист аналози.

Предшестваща орхиектомия.

Лутрат Депо не трябва да се използва като единствена терапия при пациенти с рак на простатата и с признаци за притискане на гръбначния мозък или метастази на гръбначния стълб.

Лутрат Депо не е предназначен за употреба от жени.

Лутрат Депо не е предназначен за употреба от педиатрични пациенти.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В началните стадии на лечението с Лутрат Депо, както и при лечението с други LHRH агонисти, може да се появи краткотрайно повишение на серумните нива на тестостерона. В някои случаи това може да е свързано с „избухване“ или усилване на туморния растеж, водещо до временно влошаване на симптомите на рака на простатата. Тези симптоми обикновено отшумяват с продължаване на терапията. В някои случаи „избухването“ може да се прояви като системни или неврологични симптоми (т.е. болки в костите). Описани са също и случаи на орхиатрофия и гинекомастия с други LHRH агонисти.

Лечението следва да се преустанови незабавно, ако пациентът развие признаци или симптоми на анафилактик/анафилактична реакция (диспнея, астма, ринит, ангионевротичен едем или глотис, хипотензия, уртикария, обрив, пруритус или интерстициален пневмонит). Пациентите следва да бъдат информирани преди началото на лечението и да бъдат предупреждени да го прекратят и да се консултират с лекаря си при поява на някой от горните симптоми. Пациентите със свръхчувствителност към леупролид следва да бъдат наблюдавани внимателно и да не бъдат подлагани повторно на лечение с Лутрат Депо.

При пациенти, лекувани с леупрорелинов ацетат, са наблюдавани изолирани случаи на обструкция на пикочните пътища (с или без хематурия) и притискане на гръбначния мозък или метастазни лезии на прешлените, които могат да причинят парализа с или без фатални усложнения. Пациентите в риск от уретрална обструкция, компресия на гръбначния мозък или метастатични лезии на прешлените следва да бъдат наблюдавани внимателно през първите няколко седмици от лечението. Тези пациенти следва да бъдат насочени към профилактично лечение с антиандрогени.

В случай на възникване на урологични/неврологични усложнения, те следва да бъдат третирани с адекватни специфични мерки.

Съществува повишен риск от инцидентна депресия (която може да бъде тежка) при пациенти на лечение с GnRH агонисти като леупрорелинов ацетат. Пациентите следва да бъдат информирани и лекувани адекватно при поява на симптоми.

В медицинската литература се съобщава за намалена костна плътност при мъже, претърпели орхиектомия или лекувани с LHRH агонисти. Включването на антиандрогенна терапия в режима на лечение намалява костната загуба, но повишава риска от други нежелани реакции като съсиреци и оток. При продължително лечение с антиандрогени следва да се обърне специално внимание на противопоказанията и предпазните мерки. Пациенти в риск от, или с анамнеза на остеопороза следва да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението с леупрорелинов ацетат.

Съобщава се за чернодробна дисфункция и жълтеница с повишени нива на чернодробните ензими при употребата на леупрорелинов ацетат. Ето защо е необходимо внимателно наблюдение и прилагане на адекватни мерки при необходимост.

Реакцията към терапията с Лутрат Депо следва да се контролира чрез клинични параметри и периодично измерване на серумните нива на тестостерона и PSA.

Пациенти могат да претърпят метаболитни промени (напр. непоносимост към глюкоза или влошаване на съществуващ диабет), хипертензия, промени в телното и сърдечносъдови нарушения. Както може да се очаква при този клас лекарства, може да се развие или влоши диабет, ето защо при диабетните пациенти се налага по-чест мониторинг на кръвната глюкоза по време на терапията с Лутрат Депо. Пациенти с висок риск от метаболитни или сърдечносъдови заболявания трябва да бъдат внимателно изследвани преди започване на адекватно следени по време на лечението. Терапията с леупрорелинов ацетат води до супресия



на хипофизно – гонадалната система. Резултатите от диагностичните изследвания на хипофизно гонадотропните и гонадални функции, провеждани по време на и след лечението с леупрорелинов ацетат могат да бъдат повлияни.

Съобщава се за увеличено протромбиново време при пациенти, лекувани с леупрорелинов ацетат.

Съобщава се за припадъци при приложението на леупрорелинов ацетат. Такива случаи са наблюдавани при пациенти с анамнеза за припадъци, епилепсия, мозъчно-съдови нарушения, аномалии или тумори на централната нервна система и при пациенти, приемащи едновременно други медикаменти, причиняващи припадъци, например бупропион и селективни инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs). Съобщава се също за припадъци и при пациенти в отсъствието на горепосочените медицински състояния.

Леупрорелинов ацетат следва да се използва внимателно при наличие на сърдечносъдово заболяване (включително конгестивна сърдечна недостатъчност), тромбоемболия, оток, депресия и хипофизна апоплексия.

Леупрорелинов ацетат следва да се използва внимателно при пациенти с доказани нарушения в кръвенето, тромбоцитопения или на лечение с антикоагуланти. Спортистите трябва да вземат предпазни мерки, тъй като Лутрат Депо съдържа съставка, която може да даде положителен резултат при теста за допинг контрол.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във флакон. Практически той е „без съдържание на натрий“.

Андроген намаляващата терапия може да удължи QT интервала.

При пациенти с анамнеза или рискови фактори за удължаване на QT интервала и при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала (виж точка 4.5), лекарите трябва да направят оценка на съотношението полза / риск преди започване Лутрат Депо, включително потенциала за Torsade de Pointes.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия, базирани на фармакокинетиката на леупрорелинов ацетат. Но тъй като леупрорелинов ацетат е пептид, разгражда предимно от пептидазата, а не от Цитохром Р-450 ензими, както е установено в специфични проучвания и само около 46 % от медикамента се свързват с плазмените протеини, не се очаква поява на фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Тъй като андроген намаляващата терапия може да удължи QT интервала, едновременната употреба на Лутрат Депо 3,75 mg с лекарствени продукти, удължаващи QT интервала или лекарствени продукти, които може да индуцират Torsade de Pointes като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти – метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и др. трябва да бъде внимателно оценена (вж. точка 4.4).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Лутрат Депо не е предназначен за употреба от жени.

Инжекцията с леупрорелинов ацетат може да увреди плода, ако бъде поставена на бременна жена.

Ето защо съществува вероятност от спонтанен аборт, ако лекарствения продукт се прилага по време на бременност.



#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена вследствие на нарушения на зрението и замаяност.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Освен ако не е посочено друго, представеният профил на безопасност на Лутрат Депо се базира на резултатите от клинично проучване фаза III, при което пациенти с рак на простатата са третирани с шест интрамускулни месечни дози Лутрат Депо и проследявани в продължение на 26 седмици. Повечето от съобщените нежелани реакции, свързани с лечението, са обичайните за тестостерон-супресивна терапия.

Най-честите нежелани реакции с Лутрат Депо са горещи вълни, болка и раздразнение в мястото на инжектиране, нощно изпотяване и главоболие.

Следните нежелани реакции от клинични проучвания са представени по системо-органен клас и по намаляваща честота (много чести:  $\geq 1/10$ ; чести:  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ; нечести:  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ; редки:  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ; много редки:  $< 1/10000$ ).

Таблица 1. Брой и честота на нежеланите лекарствени реакции по време на лечение с Лутрат Депо 3,75 mg.

<b>Категория</b>
<b>SOC (системо-органен клас)</b> Честота: PT
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b> Чести: повишен апетит Нечести: анорексия, хиперхолестеролемия, хиперлипидемия
<b>Психични нарушения</b> Нечести: нарушен сън, безсъние, понижено либидо, промени в настроението и депресия*
<b>Нарушения на нервната система</b> Чести: главоболие Нечести: летаргия
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> Нечести: вертиго
<b>Съдови нарушения</b> Много чести: топла вълна
<b>Стомашно-чревни нарушения</b> Нечести: болки в долната част на корема, диария, гадене, повръщане
<b>Чернодробно-жлъчни нарушения</b> Нечести: хипербилирубинемия
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b> Чести: хиперхидроза, нощно изпотяване, студена пот Нечести: периорбитален оток, уртикария, пруритус.
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Чести: болки в гърба Нечести: артралгия, мускулни спазми, болки в крайниците.
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b> Нечести: задържане на урина, инконтиненция, полакиурия
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b> Чести: еректилна дисфункция Нечести: нарастване и чувствителност на гърдите, невъзможност за



еякулация	
<b>Сърдечно-съдови нарушения</b>	С неизвестна честота: удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4 и 4.5)
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	С неизвестна честота: интерстициална белодробна болест
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Чести: умора, астения, пирексия, локални нежелани реакции (вж. таблица 2). Нечести: слабост, усещане за топлина и студ, нервност
<b>Изследвания</b>	Нечести: повишен AST, повишен ALT, повишен билирубин, повишена гама-глутамилтрансфераза

\*при постмаркетингово проучване честотата на промени на настроението и депресия при продължителна употреба са чести.

По отношение на тежестта, 98% от всички нежелани реакции, свързани с лечението, са леки или умерени. В осемдесет и девет процента (89%) от случаите на топли вълни те се оценяват като леки, а девет процента (9%) като умерени. Съобщава се за два тежки случая (0,2%) на топли вълни.

По време на проучването са докладвани общо 35 локални нежелани реакции (LAR) в мястото на инжектиране от 29 пациенти (18,1%).

Локалните нежелани реакции докладвани след приложение на Лутрат депо 3,75 mg са подобни на тези, при други подобни продукти, прилагани мускулно. Най-често се съобщава за болка на мястото на инжектиране и раздразнене на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инжектиране, посиняване на мястото на инжектиране и еритема. Нечестите реакции са ефекти на мястото на инжектиране, подуване, нараняване и кръвоизлив (таблица 2).

**Таблица 2. Дял на пациентите с локални нежелани реакции по време на лечение с Лутрат Депо.**

Първична SOC*	Пациенти с LAR
РТ: Общи нарушения и ефекти в мястото на приложение	%
<b>Чести</b>	
Болка в мястото на инжектиране	8,1
Раздразнене в мястото на инжектиране	4,4
Дискомфорт в мястото на инжектиране	1,9
Еритема в мястото на инжектиране	1,3
Посиняване в мястото на инжектиране	1,3
<b>Нечести</b>	
Реакция в мястото на инжектиране	0,6
Подуване в мястото на инжектиране	0,6
Рана в мястото на инжектиране	0,6
Кръвоизлив в мястото на инжектиране	0,6

\*Пациентите могат да бъдат класифицирани в повече от една категория; LAR: локална нежелана реакция; SOC: системно-органен клас.

При многократно приложение на Лутрат Депо, подуването (0,6%), болката (0,6%), посиняването (0,6%) и раздразнението (0,6%) са отчетени като повтарящи се локални нежелани реакции. Тези реакции са оценени като несериозни и умерени. Нито един пациент не прекъснал лечението си поради локални нежелани реакции.



При клинично проучване (CRO-02-43) фаза I, проведено със здрави субекти, третирани с еднократна доза Леупролид Депо GP-Pharm 3,5 mg, се съобщава за един случай на индукция в мястото на инжектиране.

Други нежелани реакции, докладвани при лечението с леупрорелинов ацетат, включват импотентност, понижено либидо (и двете фармакологични следствия от намаляването на тестостерона), периферен оток, пулмонален емболизъм, сърцебиене, миалгия, мускулна слабост, студени тръпки, диспнея, периферно вертиго, обрив, амнезия, зрителни нарушения и чувствителност на кожата. Съобщава се за редки случаи на инфарктиране на съществуващ хипофизен аденом след употреба на LHRH агонисти с краткотрайно и дълготрайно действие. Съобщава се за редки случаи на тромбоцитопения и левкопения. Съобщават се промени в глюкозния толеранс.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 890 34 17, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Липсва клиничен опит с ефекти при остро предозиране с Лутрат Депо или леупрорелинов ацетат. При клинични проучвания на пациенти с рак на простатата, третирани ежедневно подкожно с инжекции на леупрорелинов ацетат, дози до 20 mg/ден в продължение на до две години не са причинили нежелани реакции, различни от наблюдаваните при доза от 1 mg/ден.

При проучвания върху животни дози до 500 пъти по-високи от препоръчителна човешка доза, са довели до диспнея, понижена активност и локално раздразнение в мястото на инжектиране. При предозиране, пациентът следва да бъде наблюдаван внимателно, а лечението да бъде симптоматично и поддържащо.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия. Хормони и свързани агенти. Аналози на гонадотропин – освобождаващия хормон; АТС код: L02AE02.

Химичното наименование на леупрорелинов ацетат е 5-оксо-L-пролил-L-хистидил-L-триптофил-L-серил-L-тирозил-D-леуцил-L-леуцил-L-аргинил-L-пролил-етиламид.

Леупрорелинов ацетат е неактивен при перорален прием поради слаба мембранна пропускливост и почти пълното му дезактивиране от чревните протеолитни ензими.

Леупрорелинов ацетат проявява свойства на мощен LHRH агонист по време на краткотрайна и прекъсваща терапия, но когато се прилага продължително, непулсиращо, LHRH аналозите индуцират инхибиране на секрецията на гонадотропин и потискане на тестикуларната стероидогенеза.

При свързване с хипофизните LHRH рецептори, леупрорелинов ацетат причинява първоначално повишение на нивата на лутеинизиращия хормон (LH) и на фоликулна стимулиращия хормон (FSH) в циркулацията, което води до рязко повишаване нивата на тестостерона и дихидротестостерона. От пет до осем дни след прилагане на лекарствения продукт, обаче, LHRH аналозите причиняват десенсибилизация на рецепторния комплекс LHRH.

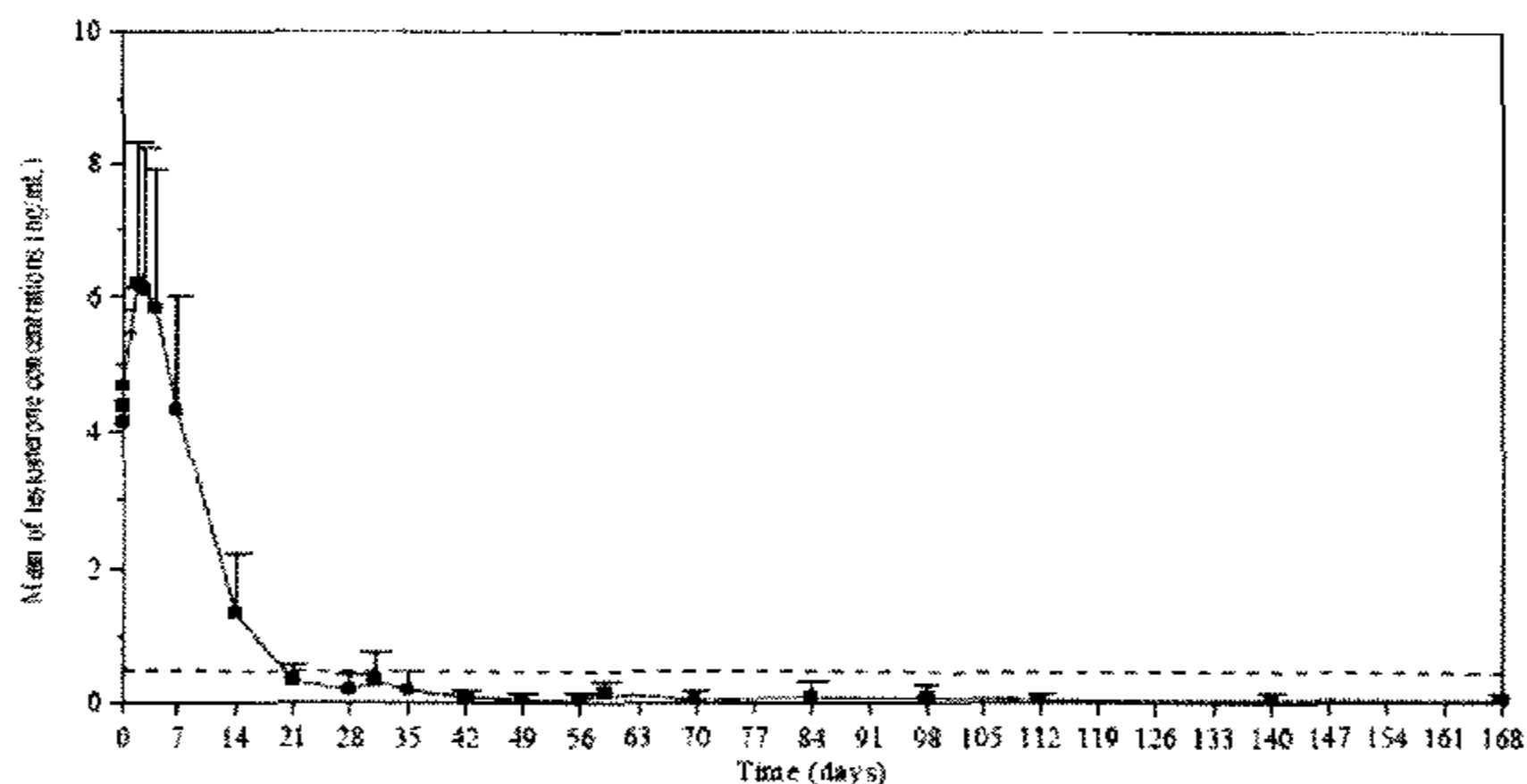


понижаване на активността на предната хипофизна жлеза. Поради факта, че има по-малко рецептори по клетъчната повърхност, клетъчната стимулация намалява и се синтезира и отделя по-малко гонадотропин. След няколко седмици лечение с LHRH агонист секрецията на LH и FSH се потиска. В резултат Leydig клетките престават да произвеждат тестостерон и серумната му концентрация спада до нивата при кастрация (под 0,5 ng/ml) след около две до четири седмици от началото на лечението.

В отворено мултицентрово клинично проучване, с многократни дози Лутрат Депо, са включени 160 пациенти с рак на простатата без предходна системна противоракова терапия, хормонална терапия, операция на простатата или орхиектомия. Целта на проучването е да се установи ефикасността и безопасността на Лутрат Депо при пациенти с рак на простатата, за които андрогенпотискащата терапия се счита за полезна. Лутрат Депо е прилаган мускулно в 6 месечни дози.

Нивата на тестостерона са измервани по различно време в рамките на 168 дни. Както се очакваше, след първата инжекция средните нива на тестостерона бързо се повишиха от базално ниво ( $4,119 \pm 1,341$  ng/ml), достигайки пикови нива (Cmax) от  $6,598 \pm 2,249$  ng/ml на третия ден. След това нивата на тестостерона спадат и до 21-я ден 78,7% от пациентите, подлежащи на оценка, достигат нива на кастриране (дефинирани като тестостерон под 0,5 ng/ml). Към 28-1 ден 96,8% от пациентите достигат нива при кастрация, а 73,1% - нива под  $\leq 0,2$  ng/ml (Фигура 1).

**Фигура 1. Средно ( $\pm$ SD – стандартно отклонение) плазмено ниво на тестостерона по време на лечение с шест месечни инжекции Lutrate Depot 3,75 mg**



Вторичните мерки за ефикасност включват определяне на серумните LH, FSH и PSA концентрации. До 14-я ден и на 4-я ден след първата инжекция Лутрат Депо, средните LH и FSH серумни нива се понижават под изходните нива. Те остават доста под изходните от 28-я ден до края на проучването. По време на лечението средните серумни нива на PSA постепенно намаляват (през първия месец) и след това се запазват постоянно под изходните (базовата линия) до края на проучването. По време на проучването, обаче, са наблюдавани големи вариации в концентрациите на PSA между отделните индивиди.

Честотата на остър хроничен отговор е 10,5 %, а честотата на отговор на тестостерон пробив е 11,8 %. Не са наблюдавани нежелани реакции от лекарството, предполагащи клинично „избухване“ на тестостерон (задържане на урина, компресия на гръбначния стълб или изостряне на костните болки) при никой от пациентите, проявили ефект на пробив на тестостерон.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След три инжекции Лутрат Депо веднъж месечно, при извадка от пациенти с рак на простатата (N=12), максималната плазмена концентрация на леупрорелинов ацетат е подобна между три





цикъла. След първото инжектиране (дни 0-28),  $C_{max}$  е  $13\ 145,6 \pm 3070,6$  pg/ml. Средното време за достигане на  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) е 0,96 дни, съответстващо на 0,96 часа (диапазон 0,96 – 4,08 ч.).

#### Разпределение

Не е провеждано проучване за разпределението на Лутрат Депо. При здрави доброволци мъже, обаче, средният равновесен обем на разпределение на леупрорелинов ацетат след интравенозен болус (IV) доза от 1,0 mg е 27 l. Свързването *in vitro* с човешките плазмени протеини варира от 43% до 49%.

#### Метаболизъм

Не е провеждано проучване на метаболизма на Лутрат Депо. При здрави доброволци мъже, обаче, 1,0 mg болус леупрорелинов ацетат, приложен венозно, достига среден системен клирънс от 7,6 l/h, с полуживот на елиминиране от около 3 часа, базиран на двукомпартен модел.

Счита се, че леупрорелин се метаболизира до по-малки неактивни пептиди, които се отделят или катаболизират по-нататък.

#### Екскреция

Не е провеждано проучване за отделянето на Лутрат Депо. След приложение на леупрорелинов ацетат на 3-ма пациенти, по-малко от 5% от дозата се възстановява в урината като изходна субстанция и M-I метаболит.

#### Специални популации

##### *Бъбречна/чернодробна недостатъчност*

Фармакокинетиката на лекарствения продукт при пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност не е установена.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклинични данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, и генотоксичност, проведени с леупрорелинов ацетат.

Както се очаква от познатите му фармакологични свойства, проучванията показват ефекти върху репродуктивната система, които са обратими. В проучванията за репродуктивна токсичност леупрорелинов ацетат не показва тератогенни свойства. При зайци, обаче, се наблюдава ембриотоксичност/ леталитет.

Проучвания за канцерогенност, проведени върху плъхове с подкожно приложение на леупрорелинов ацетат (0,6 до 4 mg/kg/ден), показват дозозависимо повишение на аденом на хипофизата. Освен това се наблюдава значително, но независимо от дозата, повишение на честотата на аденом на панкреаса, засягащ островните клетки при женските екземпляри и на аденом на тестисите при мъжките, с най-висока честота в групата на ниска доза. Приложението на леупрорелинов ацетат води до инхибиране на растежа на хормонално-зависими тумори (тумори на простатата при Noble и Dunning мъжки плъхове, и DMBA-индуцирани тумори на млечната жлеза при женските плъхове). Подобни ефекти не са наблюдавани в проучванията за канцерогенност при мишки. Не са провеждани проучвания за канцерогенност на Лутрат Депо.

Проучвания с леупрорелинов ацетат показват, че продуктът няма мутагенен потенциал при опити *in vitro* и *in vivo*. Не са провеждани проучвания за мутагенност с Лутрат Депо.

## **6. ФРАМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Помощни вещества на лиофилизата (флакон):

Полисорбат 80



Манитол (Е-421)  
Кармелозата натрии (Е-466)  
Триетилов цитрат  
Поли (DL-лактид-ко-гликолид) (PLGA)

Помощни вещества на разтворителя (напълнена спринцовка):

Манитол (Е-421)  
Натриев хидроксид (за регулиране на рН)  
Хлороводородна киселина (за регулиране на рН)  
Вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Не се допуска използване на друг разтворител, освен стерилния разтвор, предоставен за разтваряне на Лутрат Депо прах.

## 6.3 Срок на годност

Неотворен: 3 години.

След смесване с разтворителя суспензията следва да се инжектира незабавно.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C . Да не се замразява.

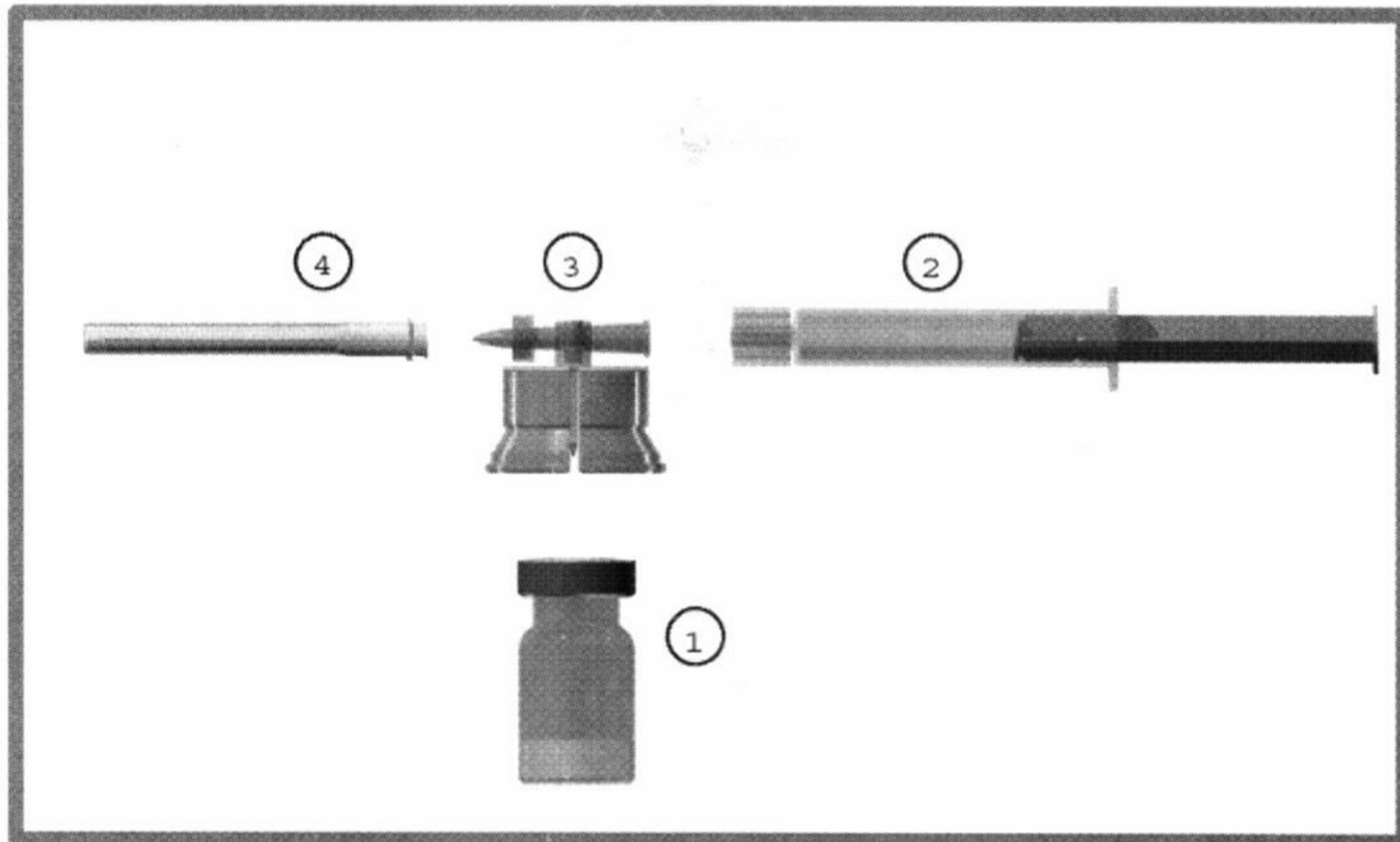
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Търговският комплект включва:

1. Един (1) флакон от стъкло тип I, съдържащ 3,75 mg леупрорелинов ацетат като лиофилизиран прах, запечатан с тапа от бромбутил и алуминиева капачка със синя пластмасова отчупваща се част.
2. Една (1) предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, съдържаща 2 ml разтворител, запечатана с еластомерна.
3. Една (1) система адаптери от поликарбонат / HDPE.
4. Една (1) стерилна игла размер 20.





## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Начин на приложение

Флаконът с микросферен прах Лутрат Депо следва да се реконституира непосредствено преди употреба чрез мускулна инжекция. Да се използва асептична техника.

Реконституираният разтвор е суспензия с млечнобял цвят.

**Не се допуска използване на друг разтворител за разтваряне на Lutrate Depot.**

Продуктът трябва да се темперира до стайна температура преди употреба. Лутрат Депо се разтваря съгласно следните инструкции:





Част от продукта може се втвърди или полепне по стените на флакона. Това се счита за нормално. По време на приготвянето на продукта, флаконът се пълни с допълнително количество за гарантиране инжектирането на необходимата доза от 3,75 mg леупрорелинов ацетат.

Продуктът е предназначен за еднократно приложение. Останалият разтвор следва да се изхвърли.

Неизползван лекарствен продукт или отпадъчен материал следва да се изхвърлят в съответствие с националните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

GP-PHARM, S.A.  
 Pol ind Els Vinyets –els Fogars. Sector 2  
 08777 Sant Quintí de Mediona  
 Испания  
 Тел.: + 34 93 664 98 64  
 Факс: + 34 93 633 42 78



**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20120331

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

Дата на първо разрешаване: 27 юни 2012 г.

Дата на последно подновяване: 13 май 2018 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

11/2019

