

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150211
Разрешение №	66413 / 28-08-2024
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лутрат Депо 22,5 mg прах и разтворител за инжекционна суспензия с удължено освобождаване.
Lutrate Depot 22.5 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 22,5 mg леупрорелинов ацетат [leuprorelin acetate] (еквивалентни на 21,42 mg леупрорелин).

1 ml от готова за инжектиране суспензия съдържа 11,25 mg леупрорелинов ацетат.

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: безцветен и бистър разтвор (pH 5,0 – 7,0).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лутрат Депо е показан за палиативно лечение на хормонозависим напреднал рак на простатата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната препоръчителна доза на Лутрат Депо е 22,5 mg под формата на три месечна депо-инжекция, прилагана еднократно интрамускулно веднъж на всеки три месеца.

Дозата на Лутрат Депо 22,5 mg, позволява непрекъснато освобождаване на леупрорелин ацетат в продължение на три месечен период е включена в депо форма. Лиофилизираният прах следва да бъде разтворен и приложен като еднократна интрамускулна инжекция на всеки три месеца. 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 подобрене.

Отговорът на лечението с Лутрат Депо следва да се проследява чрез периодично измерване серумните нива на тестостерона както и на простатно специфичния антиген (PSA). Клиничните изследвания 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 концентрация на тестостерон равна или по-малка от 0,5 ng/ml), те се поддържат докато продължава лекарствената 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 трябва да се прилага на всеки три месеца като интрамускулна инжекция. Като правило, лечение на напреднал рак на простатата с Лутрат Депо предполага продължително лечение и терапията не трябва да се прекъсва при настъпване на ремисия или подобрене.

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 юноши.

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 22,5 mg средната възраст на изследваните пациенти е $71,0 \pm 9,02$ години. Ето защо КХП отразява фармакокинетиката, ефикасността и безопасността на Лутрат Депо при тази популация.

Начин на приложение

Лутрат Депо трябва да се приготвя, реконституира и прилага само от медицински специалисти, който е запознат с тези процедури.

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 (вж. точка 4.8) . 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 анафилактична/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 леупрорелин ацетат, са наблюдавани изолирани случаи на обструкция на пикочните пътища (с или без хематурия) и притискане на гръбначния мозък или метастатични лезии на прешлените, които могат да причинят парализа с или без фатални усложнения. Пациентите в риск от уретерална 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 леупрорелин 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 леупрорелин ацетат (вж. точка 4.8).

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, влошаване на съществуващ диабет или омазнен черен дроб), хипертензия, промени в теглото 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 и 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 леупрорелин ацетат могат да бъдат повлияни.

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

Леупрорелин ацетат трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни нарушения в кръвосъсирването, тромбоцитопения или на лечение с антикоагуланти.

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 с повишено внимание при наличие на сърдечносъдово заболяване (включително конгестивна сърдечна недостатъчност), тромбоемболия, оток, депресия и хипофизна апоплексия.

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

Андроген отнемаша терапия може да удължи QT интервала.

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

Идиопатична интракраниална хипертензия

Има съобщения за идиопатична интракраниална хипертензия (псевдотумор на мозъка) при пациенти, приемащи леупрорелин. Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаци и симптоми на идиопатична интракраниална хипертензия, включително силно или рецидивиращо главоболие, нарушения на зрението и шум в ушите. Ако се появи идиопатична интракраниална хипертензия, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с леупрорелин.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални, са съобщавани във връзка с лечението с леупрорелин. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани внимателно за тежки кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, лечението с леупрорелин трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение (ако е подходящо).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствените 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 изследвания и само около 46 % от медикамента се свързват с плазмените протеини, не се очаква поява на фармакокинетични лекарствени взаимодействия.

Тъй като андроген отнемашата терапия може да удължи QT-интервала, едновременната употреба на Лутрат Депо с лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала или лекарствени продукти, които предизвикат Torsade de Pointes като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III антиаритмични лекарствени продукти (напр. амиодарон, соталол, дофетилид),



ибутирид), метадон, моксифлоксацин, антипсихотици, и т.н., трябва да бъде внимателно оценена (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Лутрат Депо не е предназначен за употреба от бременни жени. Инжекцията с леупрорелинов ацетат може да увреди плода, ако бъде поставена на бременна жена.

Ето защо може да възникне спонтанен аборт, ако лекарствения продукт се приложи по време на бременност.

Кърмене

Лутрат Депо не трябва да се прилага при жени, които кърмят.

Фертилитет

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания за ефектите на Лутрат Депо върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена вследствие на нарушения на зрението и замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на Лутрат Депо се базира на резултатите от клинично проучване фаза III, проведено при пациенти с рак на простатата третирани с две последователни интрамускулни дози Лутрат Депо с 3-месечен интервал и проследявани в продължение на 6 месеца. Повечето от съобщените нежелани реакции, свързани с лечението, са предимно в резултат на специфичното фармакологичното действие на леупрорелин ацетат и се свързват с тестостерон потискаща терапия.

Най-честите нежелани реакции с Лутрат Депо са горещи вълни, умора, астения, хиперхидроза, гадене и болки в костите.

Следните нежелани реакции от клинични проучвания са представени по системно-органен клас и по намаляваща честота (много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$; много редки: $< 1/10\ 000$).

Таблица 1. Брой и честота на нежеланите лекарствени реакции по време на лечение с Лутрат Депо 22,5 mg.

Категория	
SOC (системо-органен клас)	
<i>Честота:</i> РТ	
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести:</i>	намален апетит
<i>Нечести:</i>	хиперхолестеролемия
Психични нарушения	
<i>Нечести:</i>	безсъние, понижено либидо. Продължителна употреба: промени в настроението и депресия



<i>Нечести:</i>	нарушения в съня, емоционални разстройства, безпокойство, гняв.
Краткосрочно употреба: промени в настроението, депресия	
Нарушения на нервната система	
<i>Чести:</i>	замаяност
<i>Нечести:</i>	дисгеузия, мравучкане, главоболие, летаргия
<i>С неизвестна честота:</i> Идиопатична интракраниална хипертензия (псевдотумор на мозъка) (вж. точка 4.4)	
Нарушения на очите	
<i>Нечести:</i>	замъглено зрение
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Нечести:</i>	плеврит
<i>С неизвестна честота:</i> пневмония, интерстициална белодробна болест	
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Нечести:</i>	шум в ушите
Съдови нарушения	
<i>Много чести:</i>	горещи вълни
<i>Чести:</i>	зачервяване
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Чести:</i>	гадене, диария
<i>Нечести:</i>	болки в горната част на корема, запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>Чести:</i>	хиперхидроза, пруритус, студена пот
<i>Нечести:</i>	папула, обрив, генерализиран сърбеж, нощно изпотяване
<i>С неизвестна честота:</i> синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (SJS/TEN) (вижте точка 4.4), токсичен кожен обрив, еритема мултиформе	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Чести:</i>	болки в костите, артралгия
<i>Нечести:</i>	болки в гърба, мускулно-скелетни болки, болки във врата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести:</i>	полакиурия, никтурия, болка в уринарния тракт, намалена диуреза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Чести:</i>	еректилна дисфункция
<i>Нечести:</i>	болка в млечната жлеза, болка в таза, атрофия на тестисите, нарушения на тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>Чести:</i>	умора, астения, болка, локални нежелани реакции (вж. таблица 2)
<i>Нечести:</i>	усещане за топлина, хиперхидроза
Изследвания	
<i>Чести:</i>	повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди в кръвта, повишаване на серумната креатин фосфокиназа, повишена кръвна глюкоза
<i>Нечести:</i>	повишен калций в кръвта, повишаване на серумния креатинин, повишен дехидрогенизиран лактат, понижен калий в кръвта, повишен калий в кръвта, повишена урея, електрокардиограма - удължен QT-интервал (вж. точки 4.4 и 4.5), електрокардиограма - съкратен QT-интервал, електрокардиограма - инверсия на Т вълната, повишена гама-глутамил трансфераза, понижена скорост на гломерулна филтрация, понижен хематокрит, анормален хематологичен тест, понижен хемоглобин, повишен среднен обем на клетките, понижен брой на червените кръвни клетки, увеличен обем на остатъчна урина

По отношение на тежестта, 84,7% от всички нежелани реакции, свързани с лечението, са леки или умерени. Най-често докладвани са горещи вълни (77,3%), 57,7% от горещите вълни са свързани с



съобщени като леки и 17,2% като средни. Съобщава се за пет тежки случая (3,1%) на горещи вълни.

По време на проучването са докладвани общо 38 локални нежелани реакции (LAR) на мястото на инжектиране от 24 пациенти (14,7%).

Локалните нежелани реакции докладвани след приложение на Лутрат депо 22,5 mg са подобни на тези, при други подобни продукти, прилагани мускулно. Най-често се съобщава за болка на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране и втвърдяване на мястото на инжектиране. Докладваните нечести реакции са ефекти на мястото на инжектиране, дискомфорт, уртикария на мястото на инжектиране, затопляне на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, артралгия, мускулно-скелетна болка и кръвоизлив на мястото на инжектиране (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	%
<i>Много чести</i>	
Болка в мястото на инжектиране	10,4
<i>Чести</i>	3,1
Еритема на мястото на инжектиране	2,5
Втвърдяване на мястото на инжектиране	
<i>Нечести</i>	
Дискомфорт в мястото на инжектиране	0,6
Обрив на мястото на инжектиране	0,6
Затопляне на мястото на инжектиране	0,6
Кръвоизлив на мястото на инжектиране	0,6
Артралгия	0,6
Мускулно-скелетна болка	0,6
Болка в кръвоносните съдове на мястото на убождане	0,6

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

Тези реакции са докладвани като несериозни и леки или средни по тежест. Нито един пациент не е прекъснал лечението си поради локални нежелани реакции.

Други нежелани реакции, докладвани при лечението с леупрорелинов ацетат, включват:

Периферен оток, пулмонален емболизъм, сърцебиене, миалгия, мускулна слабост, студени тръпки, периферно вертиго, обрив, амнезия, зрителни нарушения и промяна в чувствителност на кожата. Съобщава се за редки случаи на инфарктиране на съществуваща хипофизна апоплексия 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.

Промени на костната плътност

В медицинската литература е докладвано за понижаване костната плътност при мъже, които са претърпели орхиектомия или които са били лекувани с LHRH аналози. Може да се очаква, че дълги периоди на лечение с леупрорелин могат да доведат до повишаване на сигнали за остеопороза. За повишения риск от фрактури, дължащи се на остеопороза (вж. точка 4.4).

Обостряне на признаци и симптоми на заболяването

Лечението с леупрорелин ацетат може да доведе до обостряне на признаци и симптоми на заболяването през първите няколко седмици. Ако състояния като метастази в гръбначния стълб и/или обструкция на пикочните пътища или хематурия се влошават, могат да се появят



неврологични проблеми като слабост и/или парестезия на долните крайници или влошаване на уринарни симптоми (вж. точка 4.4).

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: Изпълнителна Агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, София 1303, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: 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.

Механизъм на действие

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.

Фармакодинамични ефекти

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

Клинична ефикасност и безопасност

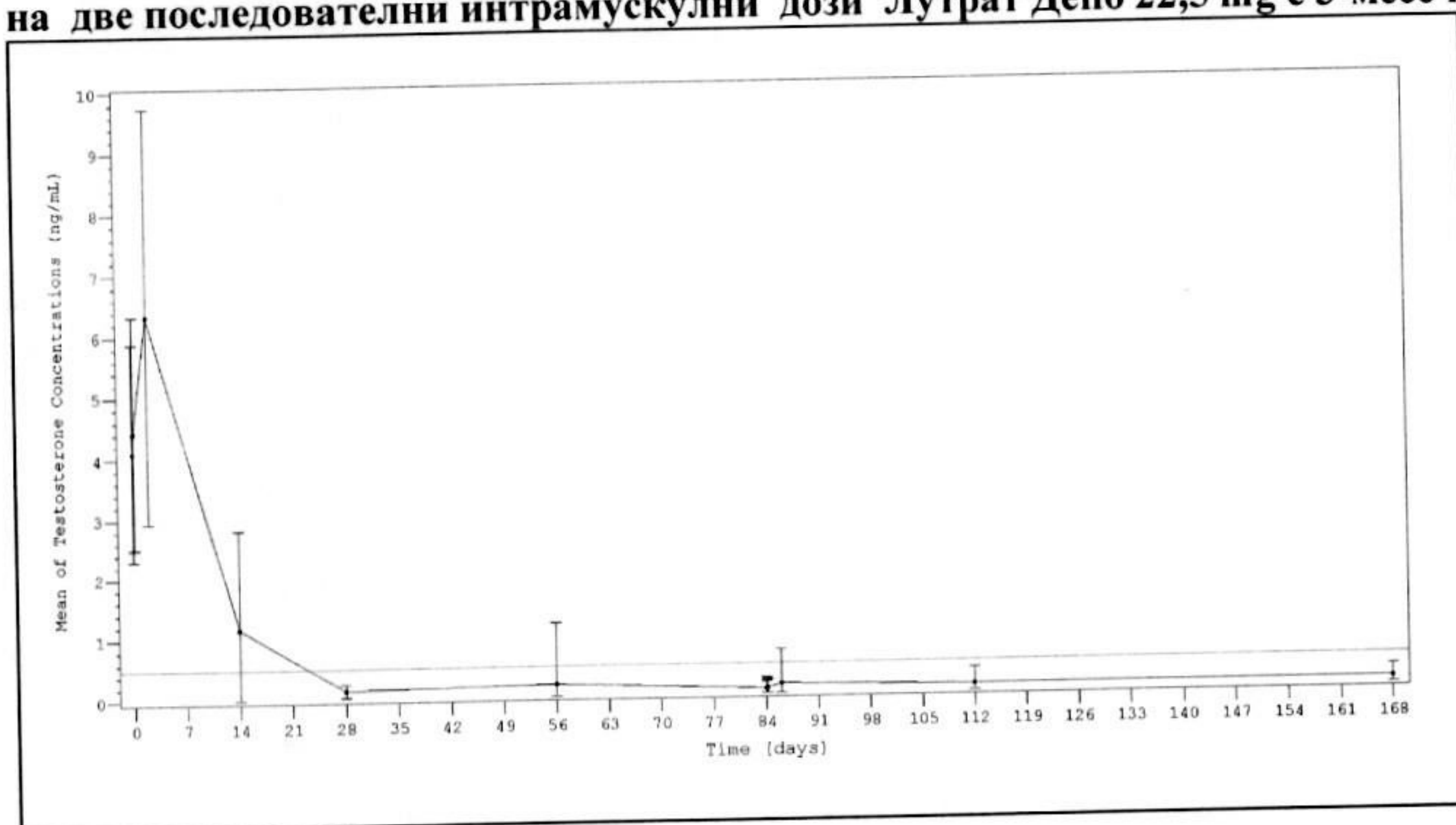


В отворено мултицентрово клинично проучване, с Лутрат Депо 22,5 mg, са включени 163 пациенти с рак на простатата Целта на проучването е да се установи ефикасността и безопасността на Лутрат Депо при пациенти с рак на простатата, за които андрогенпотискащата терапия се счита за полезна. Лутрат Депо е прилаган мускулно в 2 дози с 3-месечен интервал. Нивата на тестостерона са измервани по различно време в рамките на 168 дни. Графикът за вземане на проби за тестостерон е в ден 0 (1-ви и 4-ти час), 2, 14, 28, 56, 84 преди дозирането, 84 (1-ви час и 4-ти час), 86, 112 и 168. Първичната крайна точка се определя като стойности на тестостерон $\leq 0,5$ ng/ml и без липсващи данни са оценени ден 28, 84 и 168. За всеки пациент, ако тестостерон е по-голям от 0,5 ng/ml или ако данните на тестостерон са липсват на някой от ключовите времеви моменти (т.е., ден 28, 84 и 168), пациентът е бил класифициран като провал, освен ако липсващите данни се дължат на събитие, като например смърт, която не е свързана с изследваното лекарство. По-специално, ако в даден ключов момент от време (ден 28, 84 и 168) липсващи данни се дължат на нежелано събитие, свързано с изследваното лекарство или лечение, пациентът е бил класифициран като провал.

След първата инжекция средните нива на тестостерона бързо се повишиха от базовите нива ($4,09 \pm 1,79$ ng/ml), достигайки пикови нива (C_{max}) от $6,33 \pm 3,40$ ng/ml на втория ден. След това нивата на тестостерона падат и 98,8% (159/161) от пациентите, подлежащи на оценка, достигат нива на кастриране на 28 ден (дефинирани като тестостерон под 0,5 ng/ml). В допълнение, в същото време 77,0% от пациентите постигат по-стриктни критерий на тестостерон $\leq 0,2$ ng/ml. (Фигура 1). В ден 168, 99,4% от оценените пациенти (150/151), показват нива на тестостерон под 0,5 ng/ml и 90,7% са били под $\leq 0,2$ ng/ml.

Според определението за първичната крайна точка (виж дефиницията по-горе) процентът на пациентите, поддържащи нива подобни при на кастрация по време на проучването е бил 98,1% (158/161).

Фигура 1. Средно (\pm SD стандартно отклонение) плазмено ниво на тестостерона по време на две последователни интрамускулни дози Лутрат Депо 22,5 mg с 3-месечен интервал



Резултати от представени анализа на чувствителността показват или единични тестостерон отклонения или липса на данни за неуспех, показали кастрационни нива около или над 92% във всеки един момент от време (ден 28, 97,5% (157/161); Ден 56, 93,2% (150/161); ден 84_{predose}, 96,9% (156/161); ден 84_{1h post-dose} 91,9% (148/161); ден 84_{4h post-dose} 91,9% (148/161); ден 86 93,8% (151/161); Day 112 92,5% (149/161) и ден 168 93,2% (150/161)).

Честотата на отклонения само след второто приложение е 6,8% (11/161) и честотата на пробив в тестостероновия отговор е била 6,2% (10/161). Нито едно от преходни отклонения не е било свързано с повишаване на LH, клинични симптоми или повишаване на PSA.



Нежелани събития, които не са свързани клинично с предполагаемото рязко покачване нивата на тестостерон (задържане на урина, компресия на гръбначния мозък или обостряне на болка в костите) са съобщени при всеки от пациентите, показващи пробив на тестостерон.

Вторичните мерки за ефикасност включват определяне на серумните LH, FSH и PSA концентрации. До 14-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. Въпреки това, както се очаква, големи вариации в концентрациите на PSA между отделните индивиди се наблюдават по време на проучването.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След две последователни инжекции на Лутрат Депо приложени с 3-месечен интервал, максималната плазмена концентрация на леупрорелин ацетат наблюдава в проба от пациенти с рак на простатата (N = 30) е подобна между трите цикъла. След първото инжектиране (дни 0-84), C_{max} е $46,79 \pm 18,008$ ng/ml. Средното време за достигане на C_{max} (T_{max}) е 0,07 дни, съответстващо на 1,68 часа (диапазон 1,008 – 4,008 ч.).

Разпределение

Не е провеждано изследване за разпределението на Лутрат Депо. При здрави доброволци мъже, обаче, средният равновесен обем на разпределение на леупрорелин 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%.

Елиминиране

Не е провеждано проучване на метаболизма или отделянето на Лутрат Депо.

Очаква се леупрорелин да бъде метаболизиран до малки неактивни пептиди, които могат да се екскретират или допълнително да се катаболизират.

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.

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

Неклиничните 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 леупрорелин ацетат не показва тератогенни свойства. При зайци, обаче, се наблюдава ембриотоксичност/ леталитет.

Проучвания за канцерогенност, проведени върху плъхове с подкожно приложение на леупрорелин 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 (E-421)
Кармелозата, натрии (E-466)
Триетилов цитрат
Поли (лактидна киселина) (PLA)

Помощни вещества на разтворителя (напълнена спринцовка):

Манитол (E-421)
Натриев хидроксид (за регулиране на pH)
Хлороводородна киселина (за регулиране на pH)
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 разваряне 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 не се съхранява над 25°C. Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание опаковката

Търговският комплект включва:

1. Един (1) флакон от стъкло тип I, съдържащ 22,5 mg леупрорелинов ацетат като лиофилизиран прах, запечатан с еластомерен стопер и алуминиева капачка.
2. Една (1) предварително напълнена спринцовка от стъкло тип I, съдържаща 2 ml разтворител, запечатана с еластомерна тапа.
3. Една (1) система адаптери от поликарбонат / HDPE, включваща една (1) стерилна игла размер 20.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Начин на приложение

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

Реконституираният разтвор е суспензия с млечнобял цвят.

Използвайте разтворителя включен в комплекта. **Не се допуска използване на друг разтворител за разтваряне на Лутрат Депо.**

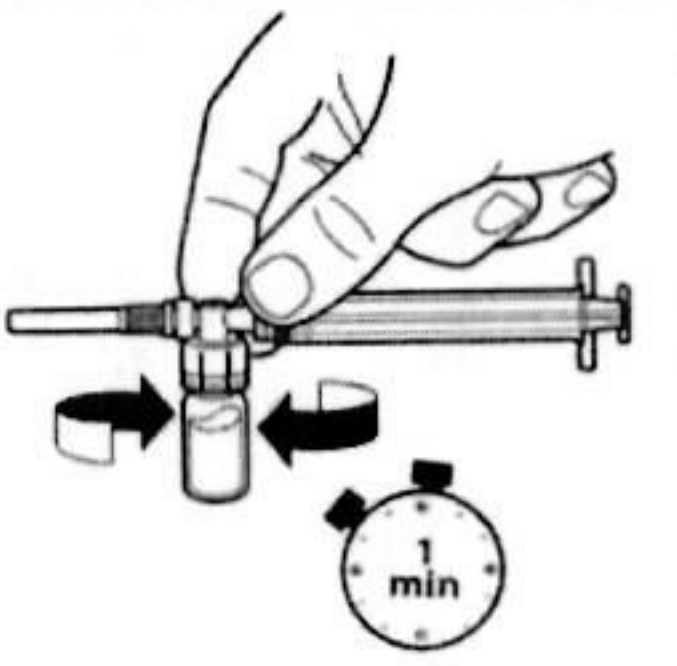
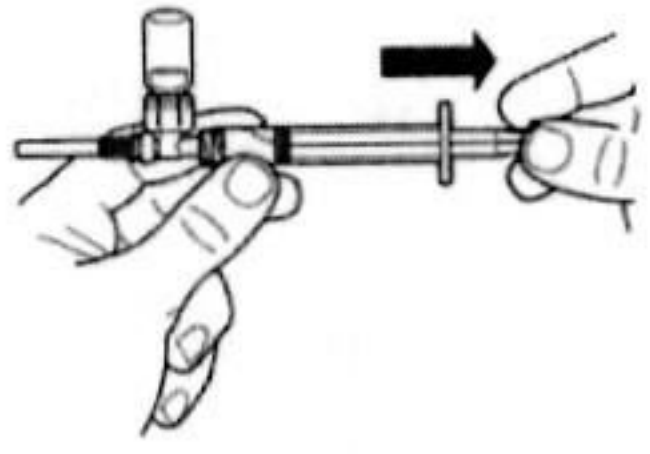
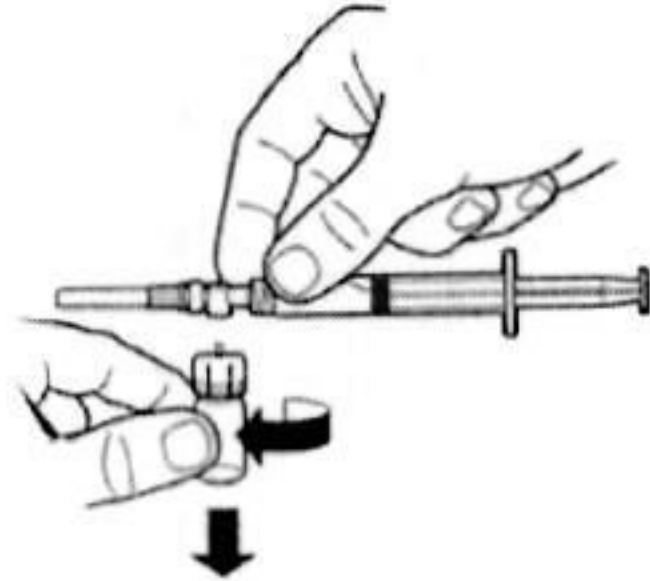

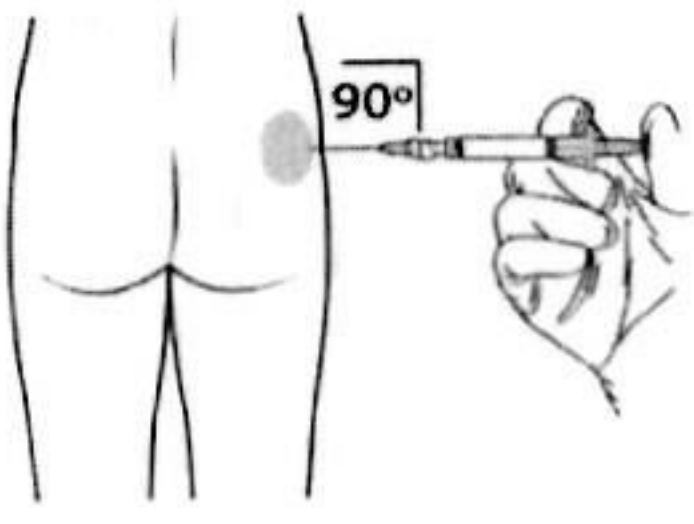
Продуктът е предназначен за еднократно инжектиране. Всяка останала суспензия, трябва да се изхвърли.



Лутрат Депо се разтваря съгласно следните инструкции. Прочетете внимателно преди за приложите продукта.

<p>1</p> 	<p><u>Отстранете напълно отчупващата се капачка от горната част на флакона като откриете гумената запушалка.</u> <u>Уверете се, че върху флакона не са останали части от отчупващата се капачка.</u></p>
<p>2</p> 	<p>Поставете флакона в изправено положение върху маса. Отлепете покритието на блистера, съдържащ адаптера за флакон (MIXJEST). Не изваждайте адаптера за флакон от блистера. Поставете блистера, съдържащ адаптера за флакон, стабилно върху горната част на флакона и в изцяло вертикално положение, за да го пробие. Натиснете леко, докато почувствате, че щраква на мястото си.</p>
<p>3</p> 	<p>Поставете бялото приспособление за хващане на спринцовката, докато се чуе щракване. Развийте гумената капачка от спринцовката, в посока обратна на часовниковата стрелка. След това, извадете MIXJEST от блистерната опаковка.</p>
<p>4</p> 	<p>Свържете спринцовката към адаптера на флакона, като я завиете в отвора отстрани на адаптера по посока на часовниковата стрелка. Внимателно завъртете спринцовката, докато спре да се върти, за да се осигури здрава връзка.</p>
<p>5</p> 	<p>Като държите спринцовката и флакона здраво свързани в изправено положение, бавно натиснете буталото, за да прехвърлите целия разтворител във флакона.</p>



<p>6</p> 	<p>При все още свързани спринцовка и флакон, разклатете внимателно флакона за около една минута до получаване на хомогенна млечнобяла суспензия.</p> <p>За да се избегне разделяне на суспензията, незабавно преминайте към следващите стъпки.</p>
<p>7</p> 	<p>Обърнете системата MIXJEST надолу, така че флаконът да е в горната част. Внимателно издърпайте буталото, за да прехвърлите разтворения продукт в спринцовката.</p> <p>Част от продукта може се втвърди или полепне по стените на флакона. Това се счита за нормално.</p>
<p>8</p> 	<p>Откачете адаптера на флакона от спринцовката. Хванете здраво спринцовката и завъртете флакона, като го държите за капачката на адаптера, по посока на часовниковата стрелка.</p>
<p>9</p> 	<p>Дръжте спринцовката НАГОРЕ. С другата ръка издърпайте капачката на иглата нагоре. Натиснете буталото, за да изгоните въздуха от спринцовката. Спринцовката, съдържаща продукта е готова за незабавно приложение.</p>
<p>10</p> 	<p>Инжектирайте интрамускулно, като вкарате иглата под ъгъл от 90 градуса в седалищната област.</p> <p>Уверете се, че е приложено цялото количество от продукта.</p> <p>Местата на инжектиране трябва да се редуват.</p>



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PHARMASCIENCE INTERNATIONAL LIMITED
Lampousas 1,
1095, Nicosia,
Кипър

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20150211

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

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

06/2024

