

## Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

### 1 Име на лекарствения продукт:

LUCRIN DEPOT

### 2 Количествен и качествен състав:

Leuprorelin Acetate 3-Month Depot injection, 11.25 mg

Leuprorelin Acetate 3-Month Depot 2 ml Diluent for injection

### 3 Лекарствена форма:

Прах и разтворител за инжекционна суспензия

### 4 Клинични данни:

#### 4.1 Терапевтични показания:

##### *Рак на простатата*

Leuprorelin Acetate for Depot Suspension – 3 Month (11.25 mg) е показан за палиативно лечение на напреднал рак на простатата.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение:

##### Общо

Leuprorelin Acetate for Depot Suspension – 3 Month 11.25 mg трябва да се прилага под лекарско наблюдение.

Препоръчителната доза Leuprorelin Acetate for Depot Suspension – 3 Month 11.25 mg е 11.25 mg, приложен като еднократна подкожна или интрамускулна инжекция всеки три месеца.

Както и при други лекарства, прилагани инжекционно, инжекциите трябва да се сменят периодично.

##### *Реконституция*

Флаконът с Leuprorelin Acetate for Depot Suspension – 3 Month 11.25 mg се реконституира незабавно преди приложение и се прилага всеки три месеца като еднократна интрамускулна или подкожна инжекция, съгласно следните указания:

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11197/18.07.2017г.	
678/12.07.05	<i>Мили</i>



1. Използвайте спринцовка с размер на иглата 23 G, изтеглете 2 ml от разтворителя от ампулата и го инжектирайте във флакона с leuprorelin acetate depot suspension, като използвате асептична техника.
2. Разклатете добре до пълното разтваряне на частиците до получаване на еднородна суспензия. Тя изглежда като мляко.
3. Изтеглете цялото съдържание на флакона в спринцовката и го инжектирайте в момента на приготвянето.

Въпреки, че разтворът е показал стабилност в рамките на 24 часа след реконституция, тъй като продуктът не съдържа консерванти, суспензията следва да се унищожи, ако не се използва веднага.

**Не бива да се използват други течности за реконституция на leuprorelin acetate depot suspension 3-month 11.25 mg powder.**

#### **4.3 Противопоказания:**

Leuprorelin Acetate for Depot Suspension-3 Month 11.25 mg е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към leuprorelin acetate, подобни нонапептиди или някое от помощните вещества.

Изолирани случаи на анафилаксия са докладвани при Месечната формула на Leuprorelin Acetate for Depot Suspension.

#### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:**

##### ***Рак на простатата***

При GnRH аналозите са докладвани изолирани случаи на влошаване на знаците и симптомите по време на първата седмица на лечение. Влошаването на симптомите може да доведе до парализа с или без фатални усложнения. При рискови пациенти лекарят може да прецени началната терапия в първите две седмици да бъде с дневна инжекция leuprorelin acetate, за да се улесни прекъсването на лечението, ако се сметне за нужно.

Пациенти с метастатични вертебрални лезии и/или с обструктивна уринарния тракт следва да се наблюдават внимателно по време на първите няколко седмици от терапията.



### ***Костно минерално разпределение***

По време на всяко хипоестрогенно състояние могат да се получат промени в костното минерално разпределение. Загубата на минерали в костите може да е обратима след прекратяването на leuprorelin acetate.

### ***Лабораторни тестове***

Отговорът към leuprorelin acetate следва да се мониторира чрез измерване серумните нива на тестостерон, както и специфичните простатни антигени и простатната кисела фосфатаза. При повечето пациенти нивата на тестостерон се повишават над базисното ниво по време на първата седмица като след това се възвръщат или падат под това ниво към края на втората седмица от лечението. Нива на стерилност се достигат в рамките на две до четири седмици и веднъж достигнати се поддържат докато пациентите навреме се правят инжекциите. Преходно покачване на нивата на киселата фосфатаза понякога се появява в началото на лечението. Обаче към четвъртата седмица, повишените нива се понижават и достигат стойности близки до базисните.

## **4.5 Взаимодействие с други медикаменти и други форми на взаимодействие**

### ***Лекарствени взаимодействия***

При Leuprorelin Acetate for Depot Suspension не са провеждани фармакокинетично базирани медикамен-медикамент взаимодействия. Обаче, тъй като той е пептид, първично разграждащ се от пептидазата, а не от цитохром Р-450 ензимите, както е посочено в специфични проучвания, и тъй като лекарството се свързва с плазмените протеини само в около 46 %, лекарствени взаимодействия не се очаква да се появят.

### ***Взаимодействия с лабораторни тестове***

Прилагането на leuprorelin acetate depot при жени води до потискане на хипофизно-гонадната система. Нормализиране на функцията обикновено се докладва в рамките на три месеца след прекъсването на лечението с leuprorelin acetate depot. Ето защо резултатите от диагностичните тестове на хипофизно-гонадотропната и гонадната функция, проведени по време на лечение и до три месеца след прекъсването му могат да са подвеждащи.



## 4.6 Бременност и кърмене

Препаратът е показан за палиативно лечение на напреднал рак на простатата.

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

Не са докладвани.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### *Рак на простатата*

При повечето пациенти нивата на тестостерон се повишават над базисното ниво по време на първата седмица като след това се възвръщат или падат под това ниво към края на втората седмица от лечението.

Потенциална екзацербация на признаците и симптомите по време на първите няколко седмици от лечението е възможна при пациенти с вертебрални метастази и/или уринарна обструкция или хематурия, която ако агравира, може да доведе до неврологични проблеми като временна слабост и/или парестезия на долните крайници или влошаване на уринарните симптоми (виж 4.4).

### *Постмаркетингово проучване*

Следните нежелани реакции са били наблюдавани при едната или другата формула на leuprorelin acetate injection. Тъй като leuprorelin има много индикации, не всички нежелани реакции са приложими за всеки пациент. За по-голяма част от тези реакции, връзката между причина и ефект не е установена.

**Организмът като цяло:** уголемен абдомен, астения, тръпки, треска, обща болка, главоболие, инфекции, възпаления, фотосензитивни реакции, подуване (темпорална кост).

**Кардиоваскуларни:** ангина, брадикария, сърдечна аритмия, застойна сърдечна недостатъчност, ЕКГ промени/исхемия, хипертензия, хипотензия, шум, миокарден инфаркт, флебит, белодробна емболия, удар, синкоп/притъмняване, тахикардия, тромбози, преходен исхемичен пристъп, варикозни вени;

**Храносмилателна:** констипация, диария, сухост в устата, дуоденална язва, дисфагия, гастроинтестинално кървене,



гастроинтестинални смущения, чернодробна дисфункция, повишен апетит, абнормални функционални чернодробни тестове, гадене, пептична язва, ректални полипи, жажда, повръщане;

**Ендокринна:** диабет, тиреоидно увеличаване;

**Хемо-лимфна:** анемия, екхимозис, лимфедема, РТ увеличен, РТТ увеличен, намалени тромбоцити, WBC намален, WBC увеличен;

**Метаболизъм и хранене:** BUN увеличен, калций увеличен, креатинин увеличен, дехидратация, едем, хиперлипидимия (общ холестерол, LDL-холестерол, триглицериди), хиперфосфатемия, хипогликемия, хипопротеинемия, калий намален, урея увеличена;

**Мускулноскелетни:** анкилозираща спондилоза, ставни смущения, миалгия, тазова фиброза, спинална фрактура, парализа, теносиновит подобни симптоми;

**Нерви:** възбуда, делюзии, депресия, замайване, хипестезия, инсомния, летаргия, повишено либидо, безгрижие, смущения в паметта, нестабилност в поведението, нервност, нервномускулни проблеми, вкочаненост, парестезия, периферна невропатия, смущения в съня;

**Респираторни:** кашлица, диспнея, епистаксис, хемоптизис, фарингит, плеврална ефузия, плеврално триене, пневмония, пулмонална фиброза, пулмонален инфилтрат, респираторни разстройства, синусна конгестия;

**Кожа и придатъци:** карцином на кожата/ухото, дерматит, суха кожа, космен растеж, загуба на косми, твърд нодул в гърлото, пигментация, пруритус, обрив, кожни лезии, уртикария;

**Сетивни усещания:** ненормално виждане, амблиопия, замъглено виждане, сухост на очите, слухови смущения, офталмологични смущения, вкусови смущения, тинитус.

**Урогенитални:** спазми на мехура, болка в гърдите, чувствителност на гърдите, гинекомастия, хематурия, инконтиненция, менструални нарушения, включващи пробивно и продължително вагинално кървене, подуване на пениса, смущения във функциите на пениса, простатна болка, тестикуларна атрофия, тестикуларна болка, намаляване размера на тестикулите, уринарни разстройства, често уриниране, уринарна обструкция,



инфекции на уринарния тракт, водещи до спешни състояния;

Докладвани са изолирани случаи на анафилаксия.

Докладвани са нежелани реакции, свързани с инжектирането, включващи болка, възпаление, стерилен абсцес, индурация и хематом.

Съществуват редки доклади за опити и мисли за самоубийство.

#### **4.9 Предозиране**

Няма клиничен опит относно ефектите от остро предозиране с leuprorelin acetate depot suspension. При проучвания с животни дози до 500 пъти по-големи от препоръчителните дози при човека са довели до диспнея, намалена активност и локално раздразване на инжектираната страна. В случай на предозиране пациентите следва да се мониторират от близо и лечението да бъде симптоматично и поддържащо.

### **5 Фармакологични данни**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Leuprorelin acetate – агонист на гонадотропния рилизинг хормон действа като потенциален инхибитор на гонадотропиновата секреция, когато се дава продължително време и в терапевтични дози. Проучвания при животните и при човека показват, че последващото началната стимулация хронично приложение на leuprorelin acetate води до потискане на овариалната и тестикуларната стероидогенеза. Ефектът е обратим след прекъсване на терапията.

Приложението на leuprorelin acetate води до инхибиция на някои хормон зависими тумори (тумор на простатата при Nobel и Dunning мъжки тумори и DMBA-индуцирани тумори на млечната жлеза при женски плъхове), както и атрофия на репродуктивните органи.

При хора прилагането на leuprorelin acetate предизвиква първоначално повишаване нивата на циркулиращите лутеинизиращ и фоликулостимулиращ хормони (ЛХ, ФСХ), което от своя страна води до преходно покачване нивото на стероиди (тестостерон и дихидротестостерон при мъжете, и естроген и естрадиол при жени в менопауза).



Независимо от това, продължителното прилагане на leuprorelin acetate води до понижаване нивата на ЛХ, ФСХ и половите стероиди. При мъже тестостеронът пада до нива, сходни с кастрация и предпубертет. Посочените хормонални промени се появяват до месец след започване на терапия в препоръчаните дози.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Когато се прилага перорално leuprorelin acetate не е активен. Бионаличността на този агент след подкожна апликация е сравнима с тази след мускулно приложение.

След единично прилагане на Leuprorelin Acetate Depot Suspension – 3 Month 11.25 mg, се наблюдава бързо покачване на концентрациите на leuprorelin acetate. Минимални върхови плазмени концентрации от 21.82 ( $\pm 11.24$ ) ng/ml са наблюдавани три часа след инжектиране. Leuprorelin acetate достига нивата на платото в рамките на 7 до 14 дни след инжектиране. На четвъртата седмица се отбелязват минимални върхови плазмени концентрации leuprorelin от 26 ( $\pm 10$ ) ng/ml. След това на 12 седмица тя се понижава до ниво на минимална плазмена концентрация за leuprorelin от 0.17 ( $\pm 0.08$ ) ng/ml.

### *Разпределение*

Средният стабилен обем на разпределение на leuprorelin последвали интравенозното болусно приложение на здрави мъже доброволци е 27 l. *In vitro* свързването към човешките плазмени протеини варира от 43 до 49 %.

### *Метаболизъм*

При здрави мъже доброволци приложението на 1 mg болус leuprorelin интравенозно показва, че минималният системен клирънс е 7.6 l/h, с краен полуживот на елиминиране приблизително три часа, базирано на два отделни модела.

Проучвания при животни са показали, че  $^{14}\text{C}$ -маркиран leuprorelin се метаболизира в по-малки неактивни пептиди, които могат по-нататък да се катаболизират.

Измерените концентрации на основния метаболит (M-I) при петима пациента с рак на простатата, получили leuprorelin acetate depot suspension са достигнали максимум от два до





шест часа след дозиране и са били приблизително 6% от върховата концентрация на първоначалното лекарство. Една седмица след дозирането, минималните плазмени (M-I) концентрации са приблизително 20% от минималните концентрации leuprorelin.

### *Екскреция*

След приложение на Leuprorelin acetate depot suspension 3.75 mg на трима пациента, по-малко от 5% от дозата се е възстановила като първоначално лекарство и (M-I) метаболит в урината за повече от 27 дни.

Фармакокинетиката на лекарството при пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане не е определена.

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

Когато се прилага на шестия ден от бремеността в тестови дози от 0.00024, 0.0024 и 0.024 mg/kg (1/600 до 1/6 от дозата при човек) на зайци, Leuprorelin acetate depot suspension дава доза-зависимо повишаване на големите фетални абнормалности. Подобни проучвания при плъхове не показаха покачване на малформациите на плода. Увеличаване на феталната смъртност и намаляване на теглото на плода се наблюдава при двете по-високи дози на месечната форма на leuprorelin acetate при зайци и при най-високата доза при плъхове. Ефектите върху феталната смъртност са логични последствия от промяната в хормоналните нива в резултат на това лекарство. Ето защо съществуването на възможност за спонтанен аборт може да се появи, ако лекарството се прилага по време на бремеността.

### *Канцерогенеза, мутагенеза, увредена фертилна функция*

Двегодишно проучване на канцерогенезата е проведено при плъхове и мишки. При плъхове доза-зависимо покачване на доброкачествената хиперплазия на хипофизата и доброкачествен аденом са забелязани на 24 месец, когато лекарството е било прилагано субкутанно във високи дневни дози (0.6 до 4 mg/kg). На лице е значимо, но не доза-зависимо покачване на аденомите на островните клетки на панкреаса при женските и на аденомите на тестикуларните



интерстициални клетки при мъжките (най-висока случайност при нискодозовата група). При мишки не се наблюдават индуцирани от leuprorelin acetate тумори или хипофизни абнормалности при доза 60 mg/kg за две години. Пациенти, лекувани с leuprorelin acetate в рамките на три години с дози от 10 mg дневно и в рамките на две години с дози от 20 mg дневно не са показали хипофизни абнормалности.

Проучвания на мутагенезата са провеждани с leuprorelin acetate като са използвани бактериални системи и системи на бозайници. Тези проучвания не са дали доказателства за мутагенен потенциал.

Клинични и фармакологични проучвания при възрастни с leuprorelin acetate и подобни аналози са показали пълна обратимост на фертилната супресия, когато лекарството се прекъсне след продължително приложение за периоди до 24 седмици.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:**

Polylactic acid 99.30 mg

Mannitol 19.45 mg

Състав на разтворителя:

Carboxymethylcellulose sodium 10.00 mg

Mannitol 100.00 mg

Polysorbate 80 2.00 mg

Water for injection до 2.00 ml

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

Срокът на годност е 36 месеца за праха и разтворителя, когато



са отворени. Приготвената суспензия, ако не се употреби веднага, следва да се унищожи. Суспензията обаче се смята за стабилна до 24 часа при 25° С.

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се пази от светлина, да се съхранява при температура под 25° С. Флаконът и ампулата с разтворителя могат да се съхраняват при стайна температура, не е нужно да се слагат в хладилник.

#### **6.5. Данни за опаковката**

Картонена кутия, съдържаща 1 стъклен флакон с активната съставка, една ампула с разтворител, 1 спринцовка и игли 23 G, 2 кърпички, напоени с алкохол.

#### **6.6. Препоръки при употреба**

##### ***Реконституция***

Лиофилизирани микросфери се реконституират и прилагат веднъж месечно като интрамускулна или подкожна инжекция, съгласно следните указания:

Флаконът с Leuprorelin Acetate for Depot Suspension – 3 Month 11.25 mg се реконституира незабавно преди приложение и се прилага всеки три месеца като еднократна интрамускулна или подкожна инжекция, съгласно следните указания:

1. Използвайте спринцовка с размер на иглата 23 G, изтеглете 2 ml от разреждителя от ампулата и го инжектирайте във флакона с leuprorelin acetate depot suspension, като използвате асептична техника.
2. Разклатете добре до пълното разтваряне на частиците до получаване на еднородна суспензия. Тя изглежда като мляко.
3. Изтеглете цялото съдържание на флакона в спринцовката и го инжектирайте в момента на приготвянето.

Въпреки, че разтворът е показал стабилност в рамките на 24 часа след реконституция, тъй като продуктът не съдържа консерванти, суспензията следва да се унищожи, ако не се използва веднага.

**Не бива да се използват други течности за реконституцията на Leuprorelin acetate depot suspension 3-month 11.25 mg powder.**



**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Abbott Laboratories S.A.,  
Neuhofstrasse 23,  
6341 Baar  
Switzerland

**8. Регистрационен номер**

20010646

**9. Дата на първо разрешение за употреба**

**10. Дата на последна актуализация на текста**

Декември, 2000 г.

