**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lutrate® Depot 3,75 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,75 mg leuprorelin acetate (ισοδύναμο με 3,57mg ελεύθερης βάσης leuprorelin ).

1ml ανασυσταμένου εναιωρήματος περιέχει 1,875mg leuprorelin acetate.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1,3 έως 2,2mg (<1mmol) νατρίου (ως carmellose sodium)..

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Kόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Σκόνη: λευκή έως υπόλευκη σκόνη

Διαλύτης: άχρωμο διαυγές διάλυμα (pH 5,0 – 7,0)

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

To Lutrate® Depot ενδείκνυται στην παρηγορική θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του προστάτου.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Η συνήθης συνιστώμενη δόση του Lutrate® Depot είναι 3,75 mg με τη μορφή μιας μηνιαίας ένεσης depot και χορηγείται ως μία μόνη ενδομυϊκή ένεση κάθε μήνα. Το Lutrate® Depot πρέπει να χορηγείται υπό ιατρική παρακολούθηση ή από ειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

Η δόση του Lutrate® Depot που επιτρέπει τη συνεχή απελευθέρωση leuprorelin acetate στη διάρκεια ενός μήνα επιτυγχάνεται με τη χρήση μίας depot μορφής. Μετά την ανασύσταση της, η λυοφιλοποιημένη σκόνη (μικροσφαίρια) θα πρέπει να χορηγείται **μηνιαίως** με μία εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση. Η ενδοαρτηριακή ή ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να αποφεύγεται. Η ανασύσταση της σκόνης (μικροσφαίρια) του φιαλιδίου Lutrate® Depot πρέπει να γίνεται αμέσως πριν τη χορήγηση του εναιωρήματος με ενδομυϊκή ένεση. Όπως και με άλλα σκευάσματα που χορηγούνται με ένεση τακτικά, το σημείο της ένεσης πρέπει να αλλάζει περιοδικά.

Η θεραπεία με Lutrate® Depot δεν πρέπει να διακόπτεται όταν παρατηρείται ύφεση ή βελτίωση στον ασθενή.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με Lutrate® Depot πρέπει να αξιολογείται με την τακτική μέτρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης όπως επίσης και του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό του αίματος. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι, στην πλειοψηφία των ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε ορχεκτομή, τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν κατά τις πρώτες 4 μέρες της θεραπείας και στη συνέχεια μειώθηκαν. Τα επίπεδα ευνουχισμού (τεστοστερόνη μικρότερη των 0.5ng/ml) επιτεύχθηκαν 3 έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας και διατηρήθηκαν όσο οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία.

Εάν η ανταπόκριση του ασθενούς δεν είναι η αναμενόμενη, τότε θα ήταν σκόπιμο να επιβεβαιωθεί ότι τα επίπεδα τεστοστερόνης στον ορό του αίματος έχουν φτάσει ή παραμένουν σε επίπεδο ευνουχισμού. Παροδικές αυξήσεις της όξινης προστατικής φωσφατάσης προκύπτουν μερικές φορές στην αρχή της θεραπείας, όμως, ως την 4η εβδομάδα, τα επίπεδα επανέρχονται συνήθως στις φυσιολογικές τιμές ή γύρω σ' αυτές.

Διάρκεια θεραπείας

Το Lutrate® Depot χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση μηνιαίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

*Παιδιατρική χρήση*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Lutrate® Depot σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως, Επομένως, το Lutrate® Depot δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά ή εφήβους μέχρι να υπάρξουν επαρκή δεδομένα που επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

*Νεφρική /ηπατική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του Lutrate® Depot σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική βλάβη δεν έχει μελετηθεί.

*Ηλικιωμένοι*

Στην κλινική δοκιμή του Lutrate® Depot, ο μέσος όρος ηλικίας των ατόμων ήταν 71,6±9,2 έτη. Επομένως, οι οδηγίες αντικατοπτρίζουν τη φαρμακοκινητική συμπεριφορά, τ αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Lutrate® Depot σε αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Lutrate® Depot πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενδομυϊκής οδού. Μην το χορηγείτε με κανέναν άλλο τρόπο. Σε περίπτωση ακούσιας υποδόριας χορήγησης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά, επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το Lutrate® Depot σχετικά με άλλες οδούς χορήγησης εκτός από την ενδομυϊκή. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στα ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοποιητικής ορμόνης (LHRH) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία περιπτώσεις αναφυλαξίας στη συνθετική LHRH ή στα ανάλογα των αγωνιστών της LHRH.

* + Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη ορχεκτομή.
	+ To Lutrate® Depot δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του ως θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτου και ενδείξεις συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή μετάστασης στο νωτιαίο μυελό.
	+ Το Lutrate® Depot δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες.
	+ Το Lutrate® Depot δεν ενδείκνυται για παιδιατρική χρήση.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Κατά την αρχική φάση της θεραπείας με Lutrate® Depot, όπως και στη θεραπεία με άλλους αγωνιστές της LHRH, μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης. Σε κάποιες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να προκαλέσει μία έξαρση ή παρόξυνση της αύξησης του όγκου, που έχει σαν αποτέλεσμα την προσωρινή επιδείνωση των συμπτωμάτων του καρκίνου του προστάτου. Συνήθως, τα συμπτώματα υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας. Σε κάποιες περιπτώσεις η έξαρση μπορεί να εκδηλωθεί με συστημικά ή νευρολογικά συμπτώματα (όπως πόνος στα οστά…). Επίσης, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ατροφίας των όρχεων και γυναικομαστίας κατά τη θεραπεία με άλλους αγωνιστές της LHRH.

**Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί άμεσα αν ο ασθενής παρουσιάσει ενδεικτικά σημάδια ή συμπτώματα αναφυλαξίας/αναφυλακτικής αντίδρασης (δύσπνοια, άσθμα, ρινίτιδα, αγγειονευρωτικό οίδημα ή οίδημα της γλωττίδας, υπόταση, κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός ή διάμεση πνευμονοπάθεια). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας και να πληροφορούνται ότι πρέπει να την διακόψουν και να συμβουλευτούν το γιατρό τους, αν παρουσιαστεί οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα. Οι ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο leuprolide πρέπει να παρακολουθούνται στενά και δεν πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασία επαναπρόκλησης με το Lutrate® Depot.**

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με leuprorelin acetate, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις απόφραξης των ουροφόρων οδών (με ή χωρίς αιματουρία) και συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή μεταστατικές αλλοιώσεις στη σπονδυλική στήλη, που μπορούν να προκαλέσουν παράλυση, με ή χωρίς θανατηφόρες επιπλοκές. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης απόφραξης των ουροφόρων οδών, συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή μεταστατικών αλλοιώσεων στη σπονδυλική στήλη θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά και να παρακολουθούνται στενά κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας. Για τους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας προφύλαξης με αντι-ανδρογόνα.

Εάν παρουσιαστούν ουρολογικές ή νευρολογικές περιπλοκές, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με κατάλληλα και συγκεκριμένα μέτρα.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος δευτερογενούς κατάθλιψης (η οποία ενδέχεται να είναι σοβαρή) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αγωνιστές της GnRH, όπως το leuprolide acetate. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ανάλογα και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα, αν παρουσιάσουν συμπτώματα.

Έχει αναφερθεί στην ιατρική βιβλιογραφία μείωση της οστικής πυκνότητας στους άντρες που έχουν υποβληθεί σε ορχεκτομή ή σε θεραπεία με αγωνιστή της LHRH. Η προσθήκη αντι-ανδρογονικής θεραπείας στο θεραπευτικό σχήμα προλαμβάνει τη μείωση της οστικής πυκνότητας αλλά αυξάνει τον κίνδυνο άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως προβλήματα θρόμβωσης και οίδημα. Εάν γίνεται χρήση αντιανδρογόνου για μεγάλο χρονικό διάστημα θα πρέπει να λαμβάνονται προσεκτικά υπόψη οι αντενδείξεις και οι προειδοποιήσεις που σχετίζονται με την παρατεταμένη χρήση του. Οι ασθενείς με κίνδυνο ή ιατρικό ιστορικό οστεοπόρωσης, θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά και να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία τους με leuprorelin acetate.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατικής δυσλειτουργίας και ίκτερου με αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, που σχετίζονται με τη χρήση leuprorelin acetate. Σε τέτοιες περιπτώσεις, απαιτείται στενή παρακολούθηση και, εφόσον χρειαστεί, κατάλληλη αντιμετώπιση.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με Lutrate® Depot πρέπει να αξιολογείται σύμφωνα με κλινικές παραμέτρους και με την τακτική μέτρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης και του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) στον ορό του αίματος.

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν μεταβολικές αλλαγές (π.χ. δυσανεξία στη γλυκόζη ή επιδείνωση προϋπάρχοντος διαβήτη) υπέρταση, μεταβολές στο βάρος και καρδιαγγειακές διαταραχές. Όπως αναμένεται σε αυτήν την κατηγορία φαρμάκων, ενδέχεται να παρουσιαστεί εμφάνιση ή επιδείνωση του διαβήτη και επομένως, οι διαβητικοί ασθενείς ενδέχεται να χρειάζονται συχνότερη παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος κατά τη θεραπεία με το Lutrate® Depot. Οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικών και καρδιαγγειακών παθήσεων θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας τους και να παρακολουθούνται επαρκώς κατά τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. Η θεραπεία με leuprorelin acetate έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή του συστήματος υπόφυσης-γονάδων. Διαγνωστικές εξετάσεις των γοναδοτρόπων λειτουργιών της υπόφυσης και των λειτουργιών των γονάδων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της, μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα.

Έχει αναφερθεί αύξηση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με leuprorelin acetate.

Έχει αναφερθεί ότι η θεραπεία με leuprorelin acetate σχετίζεται με την εμφάνιση παροξυσμών. Τέτοια περιστατικά παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που είχαν ιστορικό με παροξυσμούς, επιληψία, εγκεφαλικές δυσλειτουργίες, ανωμαλίες ή όγκους στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε ασθενείς στους οποίους είχαν συγχορηγηθεί φάρμακα που σχετίζονται με παροξυσμούς, όπως το bupropion και οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI). Επίσης, παροξυσμοί έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς που δεν έπασχαν ποτέ από κάποια από τις παραπάνω παθήσεις.

Το leuprorelin acetate πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακές παθήσεις (συμπεριλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας), θρομβοεμβολή, οίδημα, κατάθλιψη και αποπληξία της υπόφυσης.

Το leuprorelin acetate πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστές αιμορραγικές διαταραχές, θρομβοκυτοπενία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιπηκτικά.Οι αθλητές θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Lutrate® Depot περιέχει κάποια ουσία που μπορεί να οδηγήσει σε θετική δοκιμασία αναβολικών.

Το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή είναι ουσιαστικά ‘χωρίς νάτριο’.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με το leuprorelin acetate. Επειδή το leuprorelin acetate είναι ένα πεπτίδιο που διασπάται κυρίως από την πεπτιδάση και όχι από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450, όπως έχει αναφερθεί σε ειδικές μελέτες, και επειδή το φάρμακο συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό της τάξεως του 46% μόνο, δεν αναμένονται φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Lutrate® Depot 3,75mg δεν ενδείκνυται για χρήση σε γυναίκες.

Το ενέσιμο leuprorelin acetate μπορεί να βλάψει το έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο. Είναι πιθανό να συμβεί αυτόματη αποβολή όταν το φάρμακο χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να επηρεαστεί λόγω ζάλης και οπτικών διαταραχών.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Τα παρακάτω χαρακτηριστικά ασφαλείας του Lutrate® Depot βασίζονται στα αποτελέσματα μίας κλινικής δοκιμής Φάσης ΙΙΙ, όπου ασθενείς με καρκίνο του προστάτου έλαβαν θεραπεία έξι μηνιαίων δόσεων Lutrate® Depot με ενδομυϊκή ένεση. Οι ασθενείς παρέμειναν υπό παρακολούθηση για 26 εβδομάδες συνολικά. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία ήταν όμοιες με αυτές που αναφέρονται συνήθως σε θεραπείες καταστολής της τεστοστερόνης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται συχνότερα με το Lutrate® Depot, είναι οι εξάψεις, ο πόνος στο σημείο της ένεσης, ο ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, η νυχτερινή εφίδρωση και η κεφαλαλγία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προέκυψαν από τις κλινικές έρευνες, παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και με φθίνουσα συχνότητα εμφάνισης (πολύ συχνές : >1/10; συχνές: >1/100 με <1/10; μη-συχνές: >1/1000 εώς <1/100; σπάνιες : >1/10000 εώς <1/1000; πολύ σπάνιες: <1/10000).

**Πίνακας1. Αριθμός και συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη θεραπεία με Lutrate® Depot 3,75mg.**

|  |
| --- |
| **Κατηγορία** |
| **Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)**Συχνότητα: Προτιμώμενοι όροι (PT) |
| **Διαταραχές μεταβολισμού και διατροφής** Συχνές: αυξημένη όρεξηΜη-συχνές: ανορεξία, υπερχοληστεριναιμία, υπερλιπιδαιμία |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές**Μη-συχνές: διαταραχές στον ύπνο, αϋπνία, μειωμένη libido, αλλαγές διάθεσης και κατάθλιψη\* |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**Συχνές: κεφαλαλγίαΜη-συχνές: υπνηλία |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**Μη-συχνές: ίλιγγος |
| **Αγγειακές διαταραχές**Πολύ συχνές: εξάψεις |
| **Γαστρεντερικές διαταραχές**Μη-συχνές: κοιλιακό άλγος (κατώτερα), διάρροια, ναυτία, έμετος |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**Μη-συχνές: Υπερχολερυθριναιμία |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**Συχνές: υπερίδρωση, νυχτερινή εφίδρωση, κρύος ιδρώταςΜη-συχνές: περικογχικό οίδημα, κνίδωση, κνησμός |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**Συχνές: πόνος στην πλάτηΜη-συχνές: αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, άλγος στα άκρα |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**Μη-συχνές: κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων, συχνοουρία |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**Συχνές: στυτική δυσλειτουργίαΜη-συχνές: οίδημα στο στήθος, ευαισθησία στο στήθος, αδυναμία εκσπερμάτισης |
| **Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στο σημείο χορήγησης**Συχνές: κόπωση, εξασθένηση, πυρεξία, τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. Πίνακα 2)Μη-συχνές: αδυναμία, αίσθημα θερμού και ψυχρού, αίσθηση εκνευρισμού |
| **Έρευνες**Μη-συχνές: αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ΑST), αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), αυξημένη χολερυθρίνη, αυξημένη γάμμα-γλουταμυλoτρανσφεράση |

\* σε μια μελέτη μετά την κυκλοφορία, η συχνότητα αλλαγών διάθεσης και κατάθλιψης σε μακροχρόνιους χρήστες ήταν συχνές.

Η σοβαρότητα του 98% όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία, ήταν ήπιου εώς μετρίου βαθμού. Από τις εξάψεις που αναφέρθηκαν, το 89% αναφέρθηκαν ως ήπιες και το 9% ως μέτριες. Μόνο το 0,2% των εξάψεων χαρακτηρίστηκαν ως σοβαρές.

Συνολικά, αναφέρθηκαν 35 τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (LAR) στο σημείο της ένεσης από 29 ασθενείς (18,1%) κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά τη χορήγηση του Lutrate® Depot 3,75mg, ήταν όμοιες με αυτές που αναφέρονται συνήθως για παρόμοια προϊόντα που χορηγούνται με ενδομυϊκή ένεση. Οι πιο συχνές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν πόνος στο σημείο ένεσης, ερεθισμός στο σημείο ένεσης, ενόχληση στο σημείο ένεσης, μώλωπας στο σημείο ένεσης και ερύθημα. Οι μη-συχνές τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αντίδραση στο σημείο ένεσης, πρήξιμο, τραύμα και αιμορραγία (Πίνακας 2).

**Πίνακας1. Συχνότητα των ασθενών που παρουσίασαν τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία με Lutrate® Depot.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Κύρια Κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC)\*****Προτιμώμενοι όροι (PT): Γενικές διαταραχές και ενοχλήσεις στο σημείο χορήγησης** | **Ασθενείς που εμφάνισαν την τοπική ανεπιθύμητη ενέργεια (LAR)** |
| **%** |
| ***Συχνές***πόνος στο σημείο ένεσης |  8.1 |
| ερεθισμός στο σημείο ένεσης |  4.4 |
| ενόχληση στο σημείο ένεσης |  1.9 |
| ερύθημα στο σημείο ένεσης a |  1.3 |
| μώλωπας στο σημείο ένεσης |  1.3 |
|  |  |
| ***Μη-συχνές***αντίδραση στο σημείο ένεσης  |   0.6 |
| πρήξιμο στο σημείο ένεσης |  0.6 |
| τραύμα στο σημείο ένεσης |  0.6 |
| αιμορραγία στο σημείο ένεσης  |  0.6 |

\*Ο κάθε ασθενής μπορεί να ανήκει σε περισσότερες από μία κατηγορία. LAR: Τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, SOC: Κατηγορία οργανικού συστήματος.

Στην επαναλαμβανόμενη χορήγηση του Lutrate® Depot, το πρήξιμο (0,6%), ο πόνος (0,6%), ο μώλωπας (0,6%) και ο ερεθισμός (0,6%), αναφέρθηκαν ως επαναλαμβανόμενες τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, οι ενέργειες χαρακτηρίστηκαν από ήπιες έως μέτριες. Κανένας ασθενής δε διέκοψε τη θεραπεία λόγω των τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Στη Φάση Ι της κλινικής δοκιμής με αριθμό CRO-02-43 που έγινε σε υγιή άτομα με χορήγηση μίας δόσης Leuprolide Depot GP-Pharm 7.5mg, υπήρξε μία περίπτωση σκλήρυνσης στο σημείο της ένεσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σχετικά με τη θεραπεία με leuprorelin acetate συμπεριλαμβάνουν ανικανότητα, μείωση της libido (οι δύο αυτές περιπτώσεις σχετίζονται με τη στέρηση τεστοστερόνης), περιφερικό οίδημα, πνευμονική εμβολή, αίσθημα παλμών, μυαλγία, αδυναμία μυών, κρυάδες, δύσπνοια, περιφερικός ίλιγγος, εξάνθημα, αμνησία, διαταραχές στην όραση και αίσθημα του δέρματος. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για έµφραγµα προϋπάρχοντος αδενώµατος της υπόφυσης μετά από χορήγηση μικρής ή μακράς δράσης αγωνιστών της LHRH. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για θρομβοκυτοπενία και λευκοπενία. Έχουν αναφερθεί αλλαγές στην ανοχή της γλυκόζης.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία οξείας υπερδοσολογίας με Lutrate® Depot ή leuprorelin acetate. Σε πρώιμες κλινικές δοκιμασίες σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτου με ημερήσιες υποδόριες δόσεις leuprorelin acetate της τάξεως των 20mg/ημέρα για θεραπεία 2 ετών και επάνω, δεν παρατηρήθηκαν διαφορετικές παρενέργειες απ' αυτές με δόση 1mg ημερησίως.

Μελέτες σε ζώα, με δόσεις μέχρι 500 φορές μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες στον άνθρωπο, οδήγησαν σε δύσπνοια, ελάττωση της δραστηριότητας και τοπικό ερεθισμό στο σημείο ένεσης. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται στενά και η αντιμετώπιση πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Σε περίπτωση τυχαίας ή εκούσιας λήψεως μεγάλης ποσότητας του φαρμάκου, λεπτομερείς οδηγίες δίνει το "Κέντρο Δηλητηριάσεων" Αρ. Τηλεφώνου 210 7793777, Αθήνα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ενδοκρινική θεραπεία. Ορμόνες και συναφείς παράγοντες. Ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών. Κωδικός ATC: L02AE02

Η χημική ονομασία του leuprorelin acetate (οξική λευπρορελίνη) είναι 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-ethylamide.

Η leuprorelin acetate είναι ανενεργή όταν χορηγείται από του στόματος λόγω της περιορισμένης διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης και της σχεδόν πλήρους ανενεργοποίησης της ουσίας από τα πρωτεολυτικά ένζυμα του εντέρου.

Η leuprorelin acetate , έχει ισχυρές ιδιότητες αγωνιστή της LHRH, όταν χορηγείται σε μικρής διαρκείας διαλείπουσα θεραπεία αλλά, όταν χορηγείται με συνεχείς και σταθερές θεραπευτικές δόσεις, τα ανάλογα της LHRH προκαλούν αναστολή της έκκρισης γοναδοτροπινών και καταστολή της στεροειδογένεσης από τους όρχεις.

Μόλις συνδεθεί με τους υποδοχείς της LHRH στην υπόφυση, η leuprorelin acetate οδηγεί σε αρχική αύξηση των επιπέδων ωχρινοποιητικής ορμόνης (LH) και ωοθυλακιοτρόποου ορμόνης (FSH) στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την απότομη αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνης. Λίγες (5-8) ημέρες μετά την χορήγηση, όμως, τα ανάλογα της LHRH οδηγούν στην απευαισθητοποίηση των υποδοχέων της LHRH και/ή στην καταστολή του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση). Λόγω της μείωσης των υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων, μειώνεται η διέγερση τους, οπότε μειώνεται η σύνθεση και έκκριση των γοναδοτροπινών (LH και FSH). Μετά από αρκετές εβδομάδες θεραπείας με αγωνιστή της LHRH, καταστέλλεται τελικά η έκκριση των LH και FSH. Αυτό οδηγεί σε παύση παραγωγής τεστοστερόνης από τα κύτταρα του Leydig στους όρχεις και μείωση της συγκέντρωσης τεστοστερόνης στον ορό του αίματος σε επίπεδα ευνουχισμού (τεστοστερίνη μικρότερη των 0,5ng/ml) σε περίπου 2 με 4 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

Σε μία ανοιχτή, πολυκεντρική κλινική μελέτη πολλαπλών δόσεων με Lutrate® Depot, έλαβαν μέρος 160 ασθενείς με καρκίνο του προστάτου, που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη συστηματική θεραπεία του καρκίνου του προστάτου, ορμονική θεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτου, προηγούμενη εγχείρηση στον προστάτη ή ορχεκτομή. Ο σκοπός της έρευνας ήταν ο καθορισμός της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Lutrate® Depot όταν αυτό χορηγείται σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτου που ήταν πιθανό να ωφεληθούν από τη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων. Το Lutrate® Depot χορηγήθηκε με ενδομυϊκή ένεση σε 6 μηνιαίες δόσεις.

Η παρακολούθηση των επιπέδων τεστοστερόνης έγινε σε διάφορες ημέρες κατά τη διάρκεια των 168 ημερών της μελέτης. Όπως αναμενόταν, μετά την πρώτη ένεση, τα μέσα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν γρήγορα από τα επίπεδα αναφοράς (4,119±1,341 ng/mL) και έφτασαν στα υψηλότερα επίπεδα τους (Cmax: 6,598±2,249 ng/mL) την τρίτη ημέρα. Μετά την κορύφωσή τους, τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώθηκαν και μέχρι την 21η ημέρα το 78,7% των ασθενών είχαν φτάσει σε επίπεδα ιατρικού ευνουχισμού (τεστοστερίνη μικρότερη των 0,5ng/ml). Μέχρι την 28η ημέρα, το 96,8% των ασθενών είχε φτάσει σε επίπεδα ιατρικού ευνουχισμού και το 73,1% είχε φτάσει σε επίπεδα <0,2ng/ml (βλ. Διάγραμμα 1).

**Διάγραμμα 1. Μέσα (±SD) επίπεδα τεστοστερόνης στο πλάσμα με θεραπεία 6 μηνιαίων ενδομυϊκών ενέσεων Lutrate® Depot 3,75mg.**



Τα δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας αφορούσαν τον καθορισμό των συγκεντρώσεων των LH, FSH και PSA στον ορό του αίματος. Μέχρι τη 14η και την 4η μέρα μετά την πρώτη ένεση με Lutrate® Depot, τα μέσα επίπεδα συγκέντρωσης LH και FSH, στον ορό του αίματος είχαν φτάσει σε επίπεδα χαμηλότερα των σχετικών τιμών αναφοράς. Οι συγκεντρώσεις παρέμειναν κάτω από τις τιμές αναφοράς από την 28η ημέρα και μέχρι το τέλος της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η μέση συγκέντρωση PSA στον ορό του αίματος μειώθηκε σταδιακά (κατά τον πρώτο μήνα) και μετά παρέμεινε σταθερά κάτω από την τιμή αναφοράς μέχρι το τέλος της μελέτης, όμως, παρατηρήθηκε έντονη διατομική μεταβλητότητα στη συγκέντρωση της PSA κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Η συχνότητα οξείας επί χρονίας απόκρισης ανήλθε σε 10,5 % και η συχνότητα απόκρισης στην οξεία αύξηση της τεστοστερόνης ανήλθε σε 11,8 %. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο και υποδεικνύουν κλινική αύξηση της τεστοστερόνης (κατακράτηση ούρων, συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή επιδείνωση του πόνου στα οστά) σε κανέναν από τους ασθενείς που παρουσίασαν οξεία αύξηση της τεστοστερόνης.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση 3 μηνιαίων δόσεων Lutrate® Depot σε έναν αριθμό ασθενών με καρκίνο του προστάτου (Ν=12), παρατηρήθηκε ότι η μέγιστη συγκέντρωση leuprorelin acetate στο πλάσμα ήταν παρόμοια μεταξύ των τριών κύκλων χορήγησης. Μετά την πρώτη χορήγηση (ημέρες 0-28), η Cmax ήταν 13,145.6±3,070.6 pg/ml. Ο διάμεσος χρόνος για να επιτευχθεί η συγκέντρωση Cmax (Tmax) ήταν 0,04 ημέρες, που αντιστοιχούν σε 0,96 ώρες (εύρος 0,96-4,08 ώρες).

Κατανομή

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες κατανομής του φαρμάκου για το Lutrate® Depot. Όμως, ο μέσος όγκος κατανομής της leuprorelin acetate σε σταθερή κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς εθελοντές άνδρες ήταν 27 L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* στον άνθρωπο κυμαίνεται από 43% έως 49%.

Μεταβολισμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μεταβολισμού του φαρμάκου για το Lutrate® Depot. Όμως, σε άρρενες υγιείς εθελοντές, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 1mg leuprorelin acetate , η μέση γενική κάθαρση ήταν 7,6L/h με μία τελική ημιπερίοδο κάθαρσης της τάξης των τριών ωρών σε δι-διαμερισματικό μοντέλο.

Το leuprorelin αναμένεται να μεταβολιστεί σε μικρότερα ανενεργά πεπτίδια, τα οποία μπορούν να απεκκριθούν ή να καταβολιστούν περαιτέρω.

Απέκκριση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες απέκκρισης του φαρμάκου για το Lutrate® Depot. Όμως, μετά από χορήγηση leuprorelin acetate σε τρεις ασθενείς, λιγότερο του 5% της χορηγούμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως μητρική ουσία και μεταβολίτης Μ-Ι .

Ειδικοί πληθυσμοί

*Νεφρική/Ηπατική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική βλάβη δεν έχει μελετηθεί.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη-κλινικά δεδομένα δεν φανερώνουν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν με leuprorelin acetate.

Όπως αναμένεται από τις γνωστές φαρμακολογικές ιδιότητες της leuprorelin acetate οι μη-κλινικές μελέτες έδειξαν ότι υπήρξαν επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα οι οποίες ήταν αναστρέψιμες. Οι μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή έδειξαν ότι η leuprorelin acetate δεν προκαλεί τερατογένεση, Ωστόσο, σε μελέτες που έγιναν σε κουνέλια, παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα/ θνησιμότητα.

Μελέτες για την καρκινονογένεση που έγιναν σε αρουραίους έδειξαν μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση καλοήθους υπερπλασίας και καλοήθων αδενωμάτων στην υπόφυση των αρουραίων μετά από 24 μήνες και για υψηλές ημερήσιες δόσεις (0,6 mg έως 4 mg/kg). Υπήρξε σημαντική αλλά μη δοσοεξαρτώμενη αύξηση αδενωμάτων για τα μεν θηλυκά στα παγκρεατικά νησίδια και για τα δε αρσενικά στον ενδιάμεσο ιστό των όρχεων. Το εντονότερο περιστατικό εμφανίστηκε στην ομάδα που έλαβε χαμηλή δόση. Η χορήγηση leuprorelin acetate απέτρεψε την αύξηση κάποιων ορμόνο-εξαρτώμενων όγκων (προστατικών όγκων σε Noble και Dunning αρσενικά ποντίκια και όγκους του μαστού που προκαλούνται από DMBA σε θηλυκούς αρουραίους). Δεν παρατηρήθηκαν παρόμοιες επιπτώσεις σε μελέτες καρκινογένεσης που έγιναν σε ποντίκια. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης για το Lutrate® Depot.

Μελέτες με leuprorelin acetate , που περιλάμβαναν μια σειρά δοκιμών *in vitro* και *in vivο*, έδειξαν ότι το προϊόν δεν είναι μεταλλαξιογόνο. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες μεταλλαξιογένεσης για το Lutrate® Depot.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Έκδοχα για τη λυοφιλοποιημένη σκόνη (φιαλίδιο):

Polysorbate 80

Mannitol (E-421)

Carmellose sodium (E-466)

Triethyl citrate

Poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA)

Έκδοχα για το διαλύτη (προγεμισμένη σύριγγα):

Mannitol (E-421)

Sodium hydroxide (για ρύθμιση pH)

Hydrochloric acid (για ρύθμιση pH)

Νερό για ενέσεις

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη συμβατότητα του προϊόντος. Επομένως, το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλος διαλύτης για την ανασύσταση της σκόνης του Lutrate® Depot, εκτός από το στείρο διαλύτη που παρέχεται για το Lutrate® Depot στη συσκευασία.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια σε κλειστή συσκευασία..

Μετά την ανασύσταση με το διαλύτη, το εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως,

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται στο ψυγείο (2 ºC - 8 ºC). Να μην καταψύχεται.

Φυλάσσεται στην αρχική του συσκευασία, προστατευμένο από το φως.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε συσκευασία (commercial kit) περιέχει:

1. Ένα (1) γυάλινο φιαλίδιο Τύπου Ι που περιέχει 3,75mg leuprorelin acetate σε μορφή λυοφιλοποιημένης σκόνης, με πώμα βρωμοβουτυλίου και σφραγισμένο με ‘flip-off’ κάλυμμα αλουμινίου.
2. Μία (1) γυάλινη (Τύπου Ι) προγεμισμένη σύριγγα που περιέχει 2ml διαλύτη, σφραγισμένη με ελαστομερές κάλυμμα.
3. Μία (1) συσκευή προσαρμογής από πολυανθρακικό υλικό / πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE).
4. Μία (1) στείρα βελόνα 20 gauge



**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τρόπος χορήγησης

Η ανασύσταση της σκόνης (μικροσφαιρίδια) του φιαλιδίου Lutrate® Depot πρέπει να γίνεται αμέσως πριν τη χορήγηση του εναιωρήματος με ενδομυϊκή ένεση. Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε ασηπτική τεχνική.

Το ανασυσταμένο διάλυμα είναι ένα γαλακτώδες, λευκού χρώματος εναιώρημα.

**Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλος διαλύτης για την ανασύσταση του Lutrate® Depot**

Το προϊόν πρέπει έχει φθάσει θερμοκρασία δωματίου από πριν την χορήγηση. Η ανασύσταση του Lutrate® Depot πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 |  | 2 |  | 3 |
|  |  |  |  |  |
| Αφαιρέστε το μπλε κάλυμμα από το φιαλίδιο. |  | Συνδέστε το σύστημα του προσαρμογέα (μωβ) στο φιαλίδιο μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ». |  | Προσαρτήστε τη λευκή λαβή δακτύλων στη σύριγγα που περιέχει τους διαλύτεςΑφαιρέστε το ελαστικό κάλυμμα από τη σύριγγα και συνδέστε τη στο σύστημα του προσαρμογέα |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 4 |  | 5 |  | 6 |
|  |  |  |  |  |
| Κρατώντας σταθερά τη σύριγγα και το φιαλίδιο ενωμένα σε όρθια θέση, πιέστε το έμβολο ώστε να μεταφερθούν όλοι οι διαλύτες στο φιαλίδιο. |  | Κρατώντας ακόμα τη σύριγγα και το φιαλίδιο ενωμένα, ανακινήστε ελαφρώς το φιαλίδιο για περίπου ένα λεπτό μέχρι να προκύψει ένα ομοιογενές γαλακτώδες εναιώρημα. |  | Αναποδογυρίστε το σύστημα και τραβήξτε προσεκτικά το έμβολο προς τα έξω, για να αναρροφήσετε το επαναπαιωρημένο φάρμακο από το φιαλίδιο στη σύριγγα. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 7 |  | 8 |
|  |  |  |
| Αποσυνδέστε τη σύριγγα και τη βελόνα από τη συσκευή προσαρμογής στρέφοντας το πάνω μέρος του συστήματος προσαρμογέα αριστερόστροφα Το φάρμακο είναι έτοιμο προς χρήση. |  | Καθαρίστε την περιοχή της ένεσης με βαμβάκι εμποτισμένο με οινόπνευμα και αφήστε το δέρμα να στεγνώσει.Κάντε την ένεση του εναιωρήματος ενδομυϊκά στο πάνω εξωτερικό τεταρτημόριο του γλουτού. |

Υπολείμματα του προϊόντος μπορεί να παραμείνουν στα τοιχώματα του φιαλιδίου. Αυτό θεωρείται φυσιολογικό. Κατά την παρασκευή του προϊόντος, το φιαλίδιο γεμίζεται με περίσσιο προϊόν, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι θα χορηγηθεί η τελική δόση των 3,75 mg leuprorelin acetate.

Το προϊόν προορίζεται για μία μόνο ένεση. Τυχόν υπόλειμμα του προϊόντος πρέπει να απορρίπτεται.

Τυχόν μη χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν ή υλικό προς απόρριψη θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις ισχύουσες τοπικές απαιτήσεις.

**7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GP-PHARM, S.A.

Pol ind Els Vinyets –els Fogars. Sector 2

Carretera comarcal 244, km22

08777 Sant Quinti de Mediona.

ΙΣΠΑΝΙΑ

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ