

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lutrate Depot 22,5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 22,5 mg leuprorelín-acetát (což odpovídá 21,42 mg leuprorelínu).
Jeden ml připravené suspenze obsahuje 11,25 mg leuprorelín-acetátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým uvolňováním

Prášek: bílý až téměř bílý prášek

Rozpouštědlo: čirý bezbarvý roztok bez částic (pH 5,0–7,0)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lutrate Depot je určen k paliativní léčbě hormonálně dependentního pokročilého karcinomu prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Obvyklá doporučená dávka přípravku Lutrate Depot je 22,5 mg v jedné tříměsíční depotní injekci podávané každé tři měsíce formou jednorázové intramuskulární injekce.

Depotní léková forma přípravku Lutrate Depot obsahuje dávku umožňující průběžné uvolňování leuprorelín-acetátu v průběhu 3 měsíců. Lyofilizovaný prášek je nutné rekonstituovat a podávat v jedné intramuskulární injekci každé tři měsíce. Přípravek nesmí být podán intraarteriálně či intravenózně. Injekční lahvičku s mikrosférickým práškem přípravku Lutrate Depot je třeba rekonstituovat bezprostředně před aplikací intramuskulární injekce. Stejně jako u jiných léčivých přípravků podávaných injekčně je třeba místo vpichu pravidelně měnit.

Léčba přípravkem Lutrate Depot nemá být přerušena, dojde-li k remisi či zlepšení stavu.

Odezva na léčivý přípravek Lutrate Depot má být sledována pomocí pravidelného měření hladin testosteronu a prostatického specifického antigenu (PSA) v séru. Klinické studie ukázaly, že se hladina testosteronu během prvních 4 dnů léčby zvýšila u většiny pacientů bez orchiektomie. V průběhu dalších 3-4 týdnů se hladina snížila až na kastrální úroveň. Dále se kastrální úroveň (definovaná jako koncentrace testosteronu rovná nebo nižší než 0,5 ng/ml) udržovala po celou dobu trvání terapie.

Pokud se odezva pacienta nejeví jako optimální, je vhodné ověřit, zda hladiny testosteronu v séru dosáhly kastrální úrovně či na ní setrvávají. Na počátku léčby se občas objeví přechodné zvýšení hladin kyselých fosfatázy, hodnoty se však obvykle vrátí k normálním či téměř normálním do 4. týdne léčby.

Trvání léčby

Přípravek Lutrate Depot se podává jako intramuskulární injekce aplikovaná jednou za tři měsíce. Obecně platí, že léčba pokročilého karcinomu prostaty přípravkem Lutrate Depot je dlouhodobá a nemá být přerušena ani při remisi nebo zlepšení stavu.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lutrate Depot u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Proto se nedoporučuje použití přípravku Lutrate Depot u dětí a dospívajících, dokud nebudou tyto údaje dostupné.

Porucha funkce ledvin/jater

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Lutrate Depot nebyly stanoveny u pacientů s poruchou funkce jater či ledvin.

Starší pacienti

V klinických studiích provedených s přípravkem Lutrate Depot byl průměrný věk subjektů $71,0 \pm 9,02$ let. Údaje o přípravku tedy reflektují farmakokinetiku, účinnost a bezpečnost přípravku Lutrate Depot u této skupiny pacientů.

Způsob podání

Lutrate Depot musí být připravován, rekonstituován a podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou seznámeni s těmito postupy.

Přípravek Lutrate Depot musí být podáván pouze intramuskulárně. Nepodávejte jej žádnou jinou cestou. Pokud by byl přípravek náhodně podán subkutánně, pak musí být pacient pečlivě sledován, neboť údaje o podání přípravku Lutrate Depot jinou cestou, než intramuskulární, nejsou k dispozici. Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v **bodě 6.6**.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, analoga hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. V lékařské literatuře byly popsány anafylaktické reakce na syntetický LHRH nebo na analoga agonistů LHRH.

Předchozí orchiektomie.

Přípravek Lutrate Depot nesmí být používán v monoterapii u pacientů s karcinomem prostaty a současně prokázanou kompresí míchy nebo míšními metastázami.

Přípravek Lutrate Depot není určen pro ženy.

Přípravek Lutrate Depot není určen pro pediatrické pacienty.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V počátečních fázích léčby přípravkem Lutrate Depot se může, stejně jako u jiných agonistů LHRH, objevit přechodné zvýšení hladin testosteronu. V některých případech to může být spojeno se vzplanutím (flare) nebo exacerbací růstu nádoru, což má za následek dočasné zhoršení symptomů karcinomu prostaty. Tyto příznaky obvykle v průběhu léčby vymizí (viz **bod 4.8**). Vzplanutí samotné se může v některých případech projevit systémovými nebo neurologickými příznaky (jako je bolest kostí...). Při použití jiných agonistů LHRH byly popsány také případy orchiatrofie a gynekomastie.

Léčba přípravkem má být ihned ukončena, objeví-li se u pacienta známky či symptomy naznačující anafylaxii/anafylaktickou reakci (dyspnoe, astma, rinitida, angioneurotický edém nebo otok laryngu, hypotenze, urtikarie, vyrážka, pruritus nebo intersticiální pneumonitida). Pacienti mají být před zahájením léčby poučeni o nutnosti přerušit léčbu a kontaktovat lékaře, jestliže se u nich objeví některý

z výše uvedených symptomů. Pacienti, u nichž se již projevila hypersensitivita na leuprolid, mají být pečlivě monitorováni a přípravek Lutrate Depot jim nemá být znovu podáván.

U pacientů léčených leuprorelin-acetátem byly pozorovány izolované případy ureterální obstrukce (s nebo bez hematurie) a komprese míchy nebo metastatické vertebrální léze, které mohou přispět k paralýze s nebo bez fatálních komplikací. Léčba pacientů s rizikem ureterální obstrukce, komprese míchy či metastatických vertebrálních lézí má být důkladně zvážena a pacienti mají být v prvních týdnech léčby pečlivě monitorováni. U těchto pacientů pak má být zvážena profylaktická léčba antiandrogeny.

Pokud se objeví urologické/neurologické komplikace, je třeba aplikovat příslušná specifická opatření.

U pacientů léčených agonisty GnRH, jako je leuprorelin-acetát, je zvýšené riziko rozvoje deprese (která může být i závažná). Pacienti mají být s ohledem na toto riziko informováni a v případě výskytu depresivních symptomů léčení odpovídajícím způsobem.

V lékařské literatuře bylo popsáno snížení kostní denzity u mužů, kteří podstoupili orchiektomii nebo kteří byli léčeni agonisty LHRH. Zavedení antiandrogenní terapie do léčebného režimu sice snižuje ztrátu kostní hmoty, ale zvyšuje riziko jiných nežádoucích účinků, jako jsou problémy se srážením krve či edém. Pokud jsou antiandrogeny podávány delší dobu, je třeba věnovat velkou pozornost kontraindikacím a opatřením spojeným s tímto používáním. Léčba pacientů s rizikem osteoporózy nebo s osteoporózou v anamnéze má být důkladně zvážena a pacienti mají být pečlivě monitorováni v průběhu léčby leuprorelin-acetátem (viz **bod 4.8**).

Při používání leuprorelin-acetátu byla hlášena hepatální dysfunkce a ikterus se zvýšenými hladinami jaterních enzymů. Proto je nutné pečlivé sledování a v případě potřeby aplikace příslušných opatření.

Odezva na terapii přípravkem Lutrate Depot má být sledována pomocí klinických parametrů a pravidelným měřením hladin testosteronu a PSA v séru.

U pacientů se mohou projevit změny metabolismu (např. intolerance glukosy nebo zhoršení již existujícího diabetu), hypertenze, změny tělesné hmotnosti nebo kardiovaskulární poruchy. Jak lze očekávat u této skupiny léků, může se rozvinout nebo zhoršit již existující diabetes, a tedy může být zapotřebí častější kontrola hladiny krevní glukosy u diabetických pacientů v průběhu léčby přípravkem Lutrate Depot. Před započítím léčby je nutno pečlivě zvážit léčbu pacientů s rizikem metabolických nebo kardiovaskulárních poruch a pak je adekvátně monitorovat v průběhu androgen-deprivační terapie. Léčba leuprorelin-acetátem má za následek potlačení hypofýzo-gonadálního systému. Výsledky diagnostických testů hypofýzo-gonadotropních a gonadálních funkcí provedených během léčby a po léčbě leuprorelin-acetátem mohou být zkresleny.

U pacientů léčených leuprorelin-acetátem bylo hlášeno prodloužení protrombinového času. Leuprorelin-acetát má být podáván s opatrností pacientům s prokázanými krvácivými poruchami, trombocytopenií nebo léčených antikoagulancii.

Po podání leuprorelin-acetátu byly hlášeny záchvaty. Tyto případy se týkaly pacientů, kteří měli v anamnéze záchvaty, epilepsii, cerebrovaskulární poruchy, anomálie nebo tumory centrálního nervového systému a pacientů, kteří současně užívali přípravky, které mohou vyvolat záchvaty, např. bupropion a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Záchvaty byly také hlášeny u pacientů bez přítomnosti výše uvedených zdravotních stavů.

Leuprorelin-acetát má být podáván s opatrností v případě kardiovaskulárního onemocnění (včetně kongestivního srdečního selhání), tromboembolismu, edému, deprese a hypofyzární apoplexie.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Androgen-deprivační léčba může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Lutrate Depot by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Idiopatická intrakraniální hypertenze

U pacientů, kterým byl podáván leuprorelin, byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienty je třeba upozornit na známky a příznaky idiopatické intrakraniální hypertenze, mimo jiné silnou nebo recidivující bolest hlavy, poruchy vidění a tinitus. Dojde-li k výskytu idiopatické intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení leuprorelu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S leuprorelin-acetátem nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie interakcí. Vzhledem k tomu, že leuprorelin-acetát je peptid, jenž je primárně rozkládán peptidázou a nikoliv enzymy cytochromu P-450, jak je uvedeno ve specifických studiích, a také vzhledem k faktu, že léčivý přípravek se váže na plazmatické proteiny jen z přibližně 46 %, dá se předpokládat, že lékové interakce by se neměly objevovat.

Kvůli souvislosti androgen-deprivační léčby a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Lutrate Depot s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4.).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Přípravek Lutrate Depot není určen pro podávání těhotným ženám.

Injekce leuprorelin-acetátu může při podání v těhotenství způsobit poškození plodu.

Proto pokud je léčivo aplikováno během těhotenství, může dojít ke spontánnímu abortu.

Kojení:

Přípravek Lutrate Depot nemá být používán u kojících žen.

Fertilita:

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie vlivu přípravku Lutrate Depot na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Schopnost řídit a obsluhovat stroje však může být ovlivněna z důvodů poruch zraku a závratí.

4.8 Nežádoucí účinky

Bezpečnostní profil přípravku Lutrate Depot je založen na výsledcích klinické studie fáze III, v níž byli pacienti s karcinomem prostaty léčeni 2 intramuskulárními dávkami přípravku Lutrate Depot podanými v tříměsíčním intervalu a sledováni až po celkovou dobu 6 měsíců. Většina hlášených nežádoucích účinků se vztahuje zejména ke specifickému farmakologickému účinku leuprorelin-acetátu a je spojená s testosteron-supresní terapií.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky přípravku Lutrate Depot jsou návaly horka, únava, astenie, hyperhidróza, nauzea a bolest kostí.

Následující nežádoucí účinky z klinických studií byly klasifikovány dle jednotlivých tříd orgánových systémů a podle klesající incidence (velmi časté $\geq 1/10$, časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$, méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$, vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ a velmi vzácné $< 1/10\,000$).

Tabulka 1**Frekvence výskytu nežádoucích účinků během terapie přípravkem Lutrate Depot**

Třída orgánových systémů	Frekvence výskytu	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Snížená chuť k jídlu
	Méně časté	Hypercholesterolémie
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie, snížené libido, při dlouhodobém používání změny nálady, deprese
	Méně časté	Poruchy spánku, emoční změny, úzkost, vztek, při krátkodobém používání změny nálady, deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Závratě
	Méně časté	Poruchy chuti, mravenčení, bolest hlavy, letargie
	Není známo	Idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) (viz bod 4.4)
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Pleuritida
	Není známo	Pneumonitida, intersticiální onemocnění plic
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka
	Časté	Zrudnutí
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, průjem
	Méně časté	Bolest v horní části břicha, zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Hyperhidróza, pruritus, studený pot
	Méně časté	Pupínky, vyrážka, generalizovaný pruritus, noční pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Časté	Bolest kostí, artralgie
	Méně časté	Bolest zad, muskuloskeletální bolest, bolest krku
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Polakisurie, nokturie, bolest močových cest, snížení proudu moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Erektilní dysfunkce
	Méně časté	Bolestivost prsních bradavek, pánevní bolest, atrofie varlat, poruchy varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, astenie, bolest, lokální nežádoucí účinky (viz tabulka 2)
	Méně časté	Pocit horka, hyperhidróza
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšené hodnoty triacylglycerolů, kreatinfosfokinázy a glukózy v krvi
	Méně časté	Zvýšené krevní hodnoty vápníku, kreatininu a laktátdehydrogenázy, snížení nebo zvýšení hladiny draslíku v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi, prodloužení nebo zkrácení QT intervalu na elektrokardiogramu (viz body 4.4 a 4.5), inverze T vlny na elektrokardiogramu, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy, snížení glomerulární filtrace, snížený hematokrit, abnormální hematologické testy, snížená hladina hemoglobinu, zvýšený průměrný objem buněk, snížený počet červených krvinek, zvýšený objem zbytkové moči

S ohledem na závažnost, 84,7 % všech nežádoucích účinků spojených s léčbou bylo mírného nebo středního stupně. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly návaly horka (77,3 %), 57,7 % návalů horka bylo hlášeno jako mírné a 17,2 % jako střední závažnosti. Pět případů návalů horka (3,1 %) bylo hlášeno jako závažné.

Během studie bylo 24 pacienty (14,7 %) hlášeno celkem 38 lokálních nežádoucích účinků v místě aplikace.

Lokální nežádoucí účinky hlášené po podání přípravku Lutrate Depot jsou podobné lokálním nežádoucím účinkům souvisejícím s podobnými přípravky podávanými formou intramuskulární injekce. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly bolest, erytém a indurace v místě vpichu. Méně časté hlášené nežádoucí účinky byly diskomfort, kopřivka a pocit tepla v místě vpichu, bolest v místě napíchnutí cévy, artralgie, muskuloskeletální bolest a hemoragie v místě vpichu (**Tabulka 2**).

Tabulka 2

Četnost výskytu lokálních nežádoucích účinků u pacientů během terapie přípravkem Lutrate Depot

Primární třída orgánových systémů* Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pacienti s lokálními nežádoucí účinky	%
Velmi časté	Bolest v místě vpichu	10,4
Časté	Erytém v místě vpichu	3,1
	Indurace v místě vpichu	2,5
Méně časté	Diskomfort v místě vpichu	0,6
	Kopřivka v místě vpichu	0,6
	Pocit tepla v místě vpichu	0,6
	Krvácení v místě vpichu	0,6
	Artralgie	0,6
	Muskuloskeletální bolest	0,6
	Bolest v místě napíchnutí cévy	0,6

*Subjekty mohou být zařazeny pod více než jednu kategorii.

Uvedené reakce byly hlášeny jako nezávažné a mírné nebo středně závažné. Žádný pacient nepřerušil léčbu z důvodu lokálních nežádoucích účinků.

Další nežádoucí účinky hlášené v průběhu léčby leuprorelin-acetátem zahrnovaly:

Periferní edém, pulmonální embolismus, palpitaci, myalgii, svalovou slabost, třesavku, periferní vertigo, vyrážku, amnézii, poruchy vidění a změny citlivosti kůže. Vzácně byl po podání krátkodobě i dlouhodobě působících agonistů LHRH hlášen infarkt preexistujícího adenomu hypofýzy. Vzácně byly hlášeny případy trombocytopenie a leukopenie. Hlášeny byly změny glukózové tolerance.

Změny v hustotě kostí

V lékařské literatuře bylo popsáno snížení kostní denzity u mužů, kteří podstoupili orchiektomii nebo kteří byli léčeni analogy LHRH. Při dlouhodobé léčbě leuprorelinem lze očekávat nárůst známek osteoporózy. Údaje o zvýšeném riziku zlomenin v důsledku osteoporózy jsou uvedeny v **bodě 4.4**.

Exacerbace známek a příznaků onemocnění

Léčba leuprorelin-acetátem může způsobit exacerbaci známek a příznaků onemocnění během prvních několika týdnů. Pokud dojde ke zhoršení stavů jako např. vertebrálních metastáz a/nebo obstrukce močových cest nebo hematurie, mohou nastat neurologické potíže, jako je slabost a/nebo parestzie dolních končetin nebo zhoršení příznaků týkajících se močových cest (viz **bod 4.4**).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

4.9 Předávkování

Klinická data o akutním předávkování přípravkem Lutrate Depot nebo leuprorelin-acetátem nejsou dostupná. V klinických studiích při subkutánním denním podávání leuprorelin-acetátu pacientům s karcinomem prostaty nevyvolaly dávky 20 mg/den podávané po dobu až 2 let žádné jiné nežádoucí účinky než ty, které byly pozorovány při dávce 1 mg/den.

Ve studiích na zvířatech vyvolaly dávky až 500násobně vyšší než doporučená denní dávka u člověka dyspnoe, sníženou aktivitu a lokální podráždění v místě vpichu. V případě předávkování má být pacient pečlivě monitorován a léčba má být symptomatická a podpůrná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčiva používaná v onkologii. Hormony a příbuzné látky. Analoga gonadotropin-releasing hormonu, ATC kód: L02AE02.

Mechanismus účinku

Chemický název leuprorelin-acetátu je 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptofyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-ethylamid.

Po perorálním podání je leuprorelin-acetát neaktivní vzhledem ke špatné membránové permeabilitě a téměř kompletní inaktivaci intestinálními proteolytickými enzymy.

Leuprorelin-acetát je při krátkodobé nebo intermitentní léčbě silný agonista LHRH, avšak při kontinuálním podávání, nepulzním způsobem, indukují analoga LHRH inhibici gonadotropinové sekrece a supresi testikulární steroidogeneze.

Farmakodynamické účinky

Po navázání na LHRH receptory hypofýzy vyvolá leuprorelin-acetát počáteční zvýšení cirkulujících hladin luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH), což vede k rychlému vzestupu hodnot testosteronu a dihydrotestosteronu. Avšak po 5 až 8 dnech od podání přípravku způsobí analoga LHRH desenzitizaci LHRH receptorového komplexu a/nebo potlačení (down-regulaci) funkce adenohipofýzy. Vzhledem k tomu, že se na povrchu buněk nachází méně receptorů, je buněčná stimulace snížena a syntéza a sekrece gonadotropinu je nižší. Po několika týdnech terapie agonistou LHRH je sekrece LH a FSH nakonec potlačena. V důsledku toho Leydigovy buňky ve varlatech přestávají produkovat testosteron a koncentrace testosteronu v séru v průběhu 2 až 4 týdnů po zahájení léčby klesá na kastrální úroveň (méně než 0,5 ng/ml).

Klinická účinnost a bezpečnost

Do otevřené, multicentrické klinické studie s opakovanými dávkami přípravku Lutrate Depot bylo zahrnuto 163 pacientů s karcinomem prostaty. Ve studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost přípravku Lutrate Depot při podávání pacientům s karcinomem prostaty, kteří mohli mít prospěch z androgen-deprivační terapie. Přípravek Lutrate Depot byl podáván intramuskulárně ve 2 dávkách s 3měsíčním intervalem.

Hladiny testosteronu byly monitorovány v různých dnech v průběhu 168 dnů. Schéma vzorkování testosteronu bylo v den 0 (1 a 4 hodiny), 2, 14, 28, 56, 84 před dávkou, 84 (1 a 4 hodiny), 86, 112 a 168. Primární cílový parametr účinnosti byl definován jako hodnota testosteronu $\leq 0,5$ ng/ml a žádné

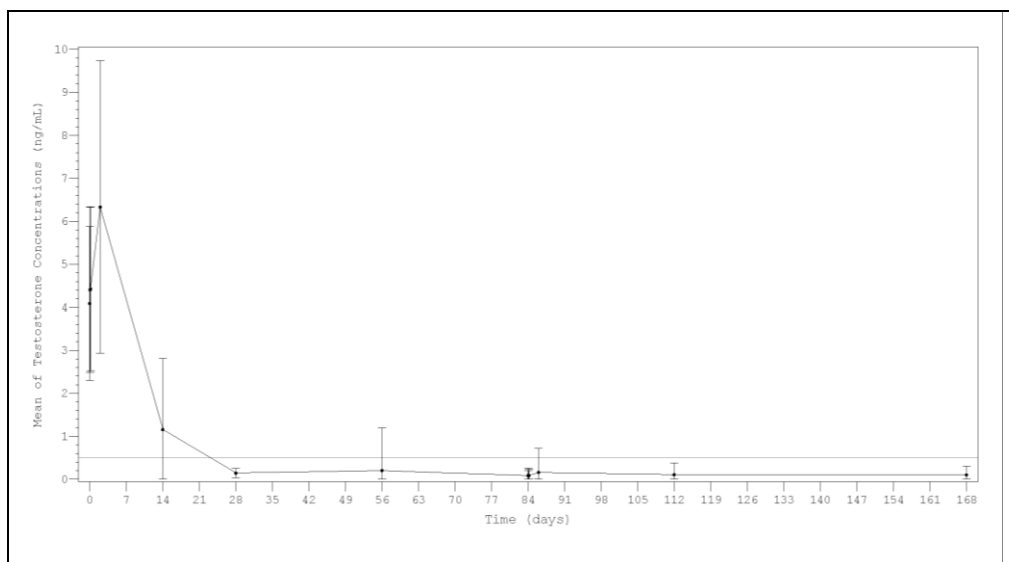
chybějící údaje z hodnocení ve dnech 28, 84 a 168. Jestliže byla hodnota testosteronu vyšší než 0,5 ng/ml nebo chyběly hodnoty testosteronu v klíčových bodech (tj. den 28, 84 a 168), pak byla léčba pacienta klasifikována jako selhání, pokud však nebyly chybějící údaje důsledkem událostí, jako je například úmrtí bez souvislosti s hodnoceným přípravkem. Zejména v případě chybějící údajů v klíčových bodech (den 28, 84 a 168) v důsledku nežádoucích účinků souvisejících se studií byl takový případ klasifikován jako selhání.

Střední hladiny testosteronu po první injekci rychle vzrostly z výchozí hladiny ($4,09 \pm 1,79$ ng/ml) a dosáhly maximálních hladin (C_{max}) $6,33 \pm 3,40$ ng/ml druhý den. Po dosažení maxima, hladiny testosteronu klesaly a do 28. dne 98,8 % (159/161) hodnotitelných pacientů dosáhlo kastrací úrovně (definována jako hladina testosteronu méně než 0,5 ng/ml). Navíc, ve stejném bodě 77,0 % pacientů dosáhlo přísnější hladiny testosteronu $\leq 0,2$ ng/ml (obrázek 1). Do 168. dne dosáhlo 99,4 % hodnotitelných pacientů (150/151) hladiny testosteronu pod 0,5 ng/ml a 90,7 % dosáhlo hladiny $\leq 0,2$ ng/ml.

Vzhledem ke stanovenému primárnímu cílovému parametru účinnosti (viz výše) byla míra pacientů udržující si kastrací hladiny v průběhu studie 98,1 % (158/161).

Obrázek 1

Střední ($\pm$ SD) plazmatické hladiny testosteronu v průběhu léčby 2 i.m. injekcemi přípravku Lutrate Depot podanými s 3měsíčním intervalem



Mean of testosterone concentrations (ng/mL) – Střední hodnoty koncentrací testosteronu (ng/ml)
Time (days) – Čas (dny)

Výsledky provedené analýzy senzitivity za předpokladu, že jednotlivá zvýšení testosteronu (escapes) nebo chybějící údaje byly považovány za selhání, ukázaly kastrací hodnoty kolem nebo nad 92 % v každém časovém bodě (den 28, 97,5 % (157/161); den 56, 93,2 % (150/161); den 84_{před dávkou}, 96,9 % (156/161); den 84_{1 hodina po dávce}, 91,9 % (148/161); den 84_{4 hodiny po dávce}, 91,9 % (148/161); den 86, 93,8 % (151/161); den 112, 92,5 % (149/161) a den 168, 93,2 % (150/161)).

Frekvence zvýšených hladin testosteronu (escapes) ihned po druhém podání byla 6,8 % (11/161) a frekvence přetrvávající odpovědi (breakthrough) byla 6,2 % (10/161). Žádné přechodné zvýšení nebylo spojeno se zvýšením LH, klinickými příznaky nebo zvýšením PSA.

Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky spojené s léčbou, které by naznačovaly klinické známky flare testosteronu (retence moči, komprese míchy nebo zhoršení bolesti kostí) u žádného pacienta se zvýšenou hladinou testosteronu.

Sekundární cílový parametr účinnosti zahrnoval měření sérových koncentrací LH, FSH a PSA. Do 14 dnů po první injekci přípravku Lutrate Depot klesla průměrná sérová hladina LH a FSH pod výchozí koncentrace. Od 28. dne koncentrace zůstávaly hluboko pod výchozí hodnotou koncentrace až do konce

studie. Střední sérové hladiny PSA v průběhu léčby postupně klesaly (první měsíc) a dále zůstávaly pod výchozí hladinou až do konce studie. V průběhu studie byla však dle očekávání pozorována široká interindividuální variabilita v koncentracích PSA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po dvou postupných injekcích přípravku Lutrate Depot podávaných s 3měsíčním intervalem pacientům s karcinomem prostaty (N = 30) byla maximální plazmatická koncentrace leuprorelin-acetátu v těchto 2 cyklech podobná. Po prvním podání (Den 0–84) byla $C_{\max}$ $46,79 \pm 18,008$ ng/ml. Střední čas pro dosažení $C_{\max}$ ($T_{\max}$) byl 0,07 dne, což odpovídá 1,68 h (rozmezí 1,008–4,008 h).

Distribuce

Studie distribuce nebyly s přípravkem Lutrate Depot provedeny. Avšak, u zdravých mužských dobrovolníků byl průměrný distribuční objem v ustáleném stavu leuprorelin-acetátu po i.v. bolusu 1,0 mg 27 l. Při hodnocení *in vitro* kolísala vazba na lidské plazmatické proteiny od 43 % do 49 %.

Eliminace

Studie metabolismu nebo exkrece nebyly s přípravkem Lutrate Depot provedeny.

Předpokládá se, že leuprorelin je metabolizován na menší inaktivní peptidy, které mohou být vyloučeny nebo dále katabolizovány.

Podání dávky 1,0 mg leuprorelin-acetátu zdravým mužským dobrovolníkům jako i.v. bolus odhalilo, že střední systémová clearance byla 7,6 l/h s terminálním eliminačním poločasem přibližně 3 hodiny - založeno na 2kompartmentovém modelu.

Po podání leuprorelin-acetátu 3 pacientům bylo méně než 5 % dávky vyloučeno močí v nezměněné formě a ve formě metabolitu M-I.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin/jater

Farmakokinetika léčivého přípravku nebyla stanovena u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity provedených s leuprorelin-acetátem neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dle očekávání v souladu se známými farmakologickými vlastnostmi, prokázaly neklinické studie reverzibilní účinky na reprodukční systém. Ve studiích reprodukční toxicity nebyla zjištěna žádná teratogenita leuprorelin-acetátu. U králíků však byla pozorována embryotoxicita/letalita.

Studie kancerogenity provedené na potkanech, jimž byl leuprorelin-acetát podáván subkutánně (0,6–4 mg/kg/den), ukázaly nárůst hypofyzárních adenomů v závislosti na dávce. Dále bylo pozorováno signifikantní zvýšení, ale nezávislé na dávce, výskytu adenomů pankreatických Langerhansových buněk u samic a adenomů testikulárních intersticiálních buněk u samců, přičemž nejvyšší incidence byla zjištěna u skupiny, již byla podávána nízká dávka. Podávání leuprorelin-acetátu vedlo k inhibici růstu určitých hormon-dependentních nádorů (prostatické tumory u potkaních samců Noble a Dunning a DMBA-indukované tumory mléčných žláz u potkaních samic). Ve studiích kancerogenity na myších však tyto účinky pozorovány nebyly. Studie kancerogenity s přípravkem Lutrate Depot nebyly provedeny.

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že leuprorelin-acetát není mutagenní. Studie mutagenity s přípravkem Lutrate Depot nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Lyofilizát (injekční lahvička):

Polysorbát 80
Mannitol (E421)
Sodná sůl karmelosy (E466)
Triethyl-citrát
Kyselina polymléčná

Rozpouštědlo (předplněná injekční stříkačka):

Mannitol (E421)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

Pro rekonstituci prášku přípravku Lutrate Depot nesmí být použito jiné rozpouštědlo, než sterilní rozpouštědlo dodávané s přípravkem.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky (neotevřené).

Po rekonstituci rozpouštědlem použijte vzniklou suspenzi okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Komerční kit obsahuje:

1. Jednu (1) skleněnou injekční lahvičku (sklo třídy I) obsahující 22,5 mg leuprorelin-acetátu ve formě lyofilizovaného prášku, injekční lahvička je uzavřena elastomerovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s plastovým odtrhovacím krytem.
2. Jednu (1) skleněnou předplněnou injekční stříkačku (sklo třídy I) obsahující 2 ml rozpouštědla, uzavřenou elastomerovým krytem.
3. Jeden (1) adaptační systém – polykarbonát/HDPE včetně jedné (1) sterilní jehly velikosti 20 G.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Způsob podání

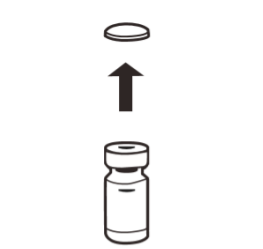
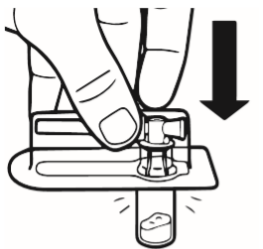
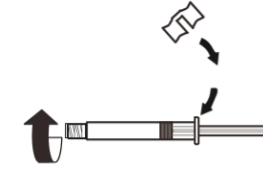
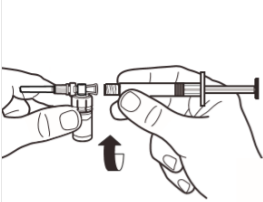
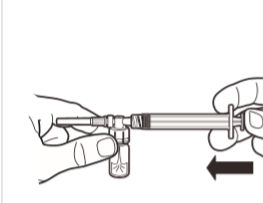
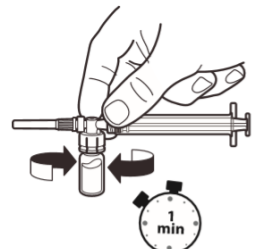
Injekční lahvička s přípravkem Lutrate Depot se rekonstruuje těsně před podáním intramuskulární injekce. Nutné je zajištění aseptické techniky.

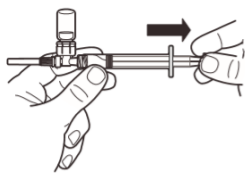
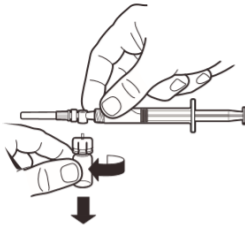
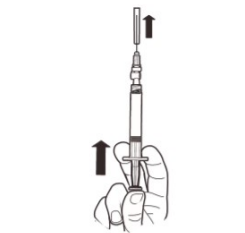
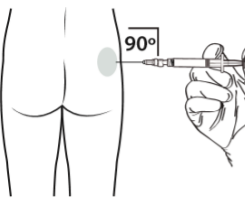
Rekonstituovaný přípravek je mléčně bílá suspenze.

Používejte pouze rozpouštědlo obsažené v soupravě přípravku. Pro rekonstituci přípravku Lutrate Depot nesmí být použito žádné jiné rozpouštědlo než rozpouštědlo přiložené v balení.

Přípravek je určen k jednorázovému podání. Veškerá zbylá suspenze musí být zlikvidována.

Přípravek Lutrate Depot rekonstituujte dle následujících instrukcí. Před podáním přípravku si pozorně přečtěte instrukce:

1		<u>Úplným sejmutím odtrhovacího víčka</u> z injekční lahvičky odhalte pryžovou zátku. Zkontrolujte, zda na injekční lahvičce nezůstaly žádné zbytky odtrhovacího víčka.
2		Umístěte injekční lahvičku ve vzpřímené poloze na stůl. Stáhněte kryt z blistrového balení obsahujícího adaptér injekční lahvičky (MIXJECT). Nevyjímejte adaptér injekční lahvičky z blistrového balení. Pevně nasadte blistrové balení obsahující adaptér injekční lahvičky na horní část injekční lahvičky tak, aby došlo k propíchnutí injekční lahvičky ve zcela svislé poloze. Lehce zatlačte směrem dolů, dokud neucítíte zacvaknutí adaptéru.
3		Pripevněte bílý úchop pro prsty k injekční stříkačce až zacvakne na místo. Odšroubujte pryžový uzávěr ze stříkačky proti směru hodinových ručiček. Potom odstraňte blistrové balení z nástavce MIXJECT.
4		Připojte stříkačku k adaptéru lahvičky zašroubováním ve směru hodinových ručiček do otvoru na boku adaptéru lahvičky. <u>Opatrně točte stříkačkou, dokud se nezastaví, aby se zajistilo pevné připojení.</u>
5		Držte pevně spojenou sestavu stříkačky a injekční lahvičky ve svislé poloze a pomalu stlačujte píst, abyste převedli veškeré rozpouštědlo do injekční lahvičky.
6		S injekční stříkačkou stále připojenou k injekční lahvičce jemně třepejte lahvičkou po dobu přibližně jedné minuty, dokud se nezíská homogenní mléčné bílá suspenze. Aby se suspenze neoddělila, <u>bez prodlení pokračujte k dalším krokům.</u>

7		Převraťte sestavu MIXJECT tak, aby byla lahvička nahoře. Uchopte sestavu MIXJECT pevně za injekční stříkačku a pomalu vytahujte píst tak, aby nasál rekonstituovaný přípravek do injekční stříkačky. Na stěně injekční lahvičky mohou ulpět zbytky přípravku. To se považuje za normální.
8		Odpojte adaptér lahvičky od sestavy stříkačky a nástavce MIXJECT: Pevně uchopte stříkačku a otočte lahvičku (uchopením plastového víčka adaptéru) ve směru hodinových ručiček.
9		Držte stříkačku SVISLE. Druhou rukou stáhněte kryt jehly směrem nahoru. Posuňte píst, aby vytlačil vzduch ze stříkačky. Injekční stříkačka obsahující přípravek je připravena k okamžité aplikaci.
10		Aplikujte intramuskulární injekci zabodnutím jehly pod úhlem 90 stupňů do hýždě. Zajistěte, aby bylo injikováno celé množství produktu. Místa vpichu by se měla střídát.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

+pharma arzneimittel gmbh
Hafnerstrasse 211
8054 Graz
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

44/301/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 7. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 7. 2022