



LUCRIN DEPOT[®] 11,25 mg

Příbalová informace

Informace pro použití, čtěte pozorně!
(Leuprorelini acetatas)

Prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem

Držitel rozhodnutí o registraci

Abbott Laboratories S.A., Avenida de Burgos 91, 280 50 Madrid, Španělsko

Výrobce

Abbott Laboratories S.A., Madrid, Španělsko

Složení

Léčivá látka:

Leuprorelini acetatas 11,25 mg v 1 lahvičce lyofilizátu

Pomocné látky:

Lahvička lyofilizátu: polymer kyseliny mléčné, mannitol

Ampule rozpouštědla: sodná sůl karmelosy, mannitol, polysorbát 80, voda na injekci

Indikační skupina

Hormony, cytostatika

Charakteristika

Leuprorelin-acetát, agonista GnRH, je syntetický nonapeptidový analog přirozeného gonadotropin releasing hormonu (GnRH). Při kontinuálním podávání terapeutických dávek účinkuje jako silný inhibitor sekrece gonadotropinu. Ve studiích na zvířatech i lidech bylo prokázáno, že dlouhodobé podávání leuprorelin-acetátu vyvolá po krátkodobé iniciální stimulaci útlum ovariální a testikulární steroidogeneze. Po přerušení terapie tento účinek odezní.

Podáváním leuprorelin-acetátu se podařilo zpomalit růst určitých nádorů, dependentních na gonadotropní hormony (nádorů prostaty samců Nobelových a Dunningových krys a nádorů mléčných žláz indukovaných DMBA u potkanních samic) a bylo dosaženo atrofie reprodukčních orgánů.

U lidí vyvolají počáteční dávky leuprorelin-acetátu zvýšení cirkulujících hladin luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH), což se projeví přechodným zvýšením hladin gonádových steroidů (u mužů testosteronu a dihydrotestosteronu, u premenopauzálních žen estronu a estrodionu).

Avšak kontinuální podávání leuprorelin-acetátu vede ke snížení hladin LH, FSH a pohlavních hormonů. U mužů je hladina testosteronu snížena až na úroveň kastrátů či prepubertálních jedinců. U premenopauzálních žen je hladina estrogenu snížena až na postmenopauzální úroveň. Při dodržení doporučených dávek k těmto hormonálním změnám dojde během měsíce po zahájení léčby.



Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Lucrin Depot 11,25 mg není účinný po perorálním podání. Biologická dostupnost přípravku je srovnatelná po subkutánní i intramuskulární aplikaci. Leuprorelin-acetát se po subkutánní injekci dobře vstřebává.

Absorpce

Po podání jedné dávky přípravku Lucrin Depot 11,25 mg dojde k rychlému zvýšení koncentrace leuprorelin-acetátu. Průměrná plasmatická koncentrace leuprorelin-acetátu ($21,82 \pm 11,24$ ng/ml) byla pozorována tři hodiny po injekci, koncentrační plateau bylo dosaženo za 7 až 14 dní po injekci. Čtvrtý týden byly hodnoty průměrné plasmatické koncentrace leuprorelin-acetátu $0,26 (\pm 0,10)$ ng/ml a do 12. týdne se koncentrace snížila až na $0,17 (\pm 0,08)$ ng/ml.

Distribuce

Po podání intravenózní bolusové injekce zdravým mužům byl průměrný distribuční objem leuprorelin-acetátu v rovnovážném stavu 27 l. Vazba na lidské plasmatické bílkoviny *in vitro* byla pozorována v rozmezí 43-49 %.

Metabolismus

Na dvoukompartmentovém modelu bylo po podání 1 mg leuprorelin-acetátu v i.v. bolusové injekci zdravým mužům zjištěno, že průměrná systémová clearance byla 7,6 l/hodinu s konečným eliminačním poločasem přibližně 3 hodiny.

Studie u zvířat ukázaly, že ^{14}C -leuprorelin-acetát byl metabolizován za vzniku menších inaktivních peptidů a to pentapeptidu (metabolit I), tripeptidů (metabolity II a III) a dipeptidu (metabolit IV). Tyto fragmenty mohou být dále metabolizovány.

Plasmatické koncentrace hlavního metabolitu (M-I) měřené u 5 pacientů s karcinomem prostaty, kterým byl podáván leuprorelin-acetát, dosáhly maxima během 2-6 hodin po podání. Tyto koncentrace představovaly přibližně 6% z vrcholových koncentrací původní látky. Během 1 týdne po podání dávky tvořily průměrné plasmatické koncentrace M-I přibližně 20% z průměrných koncentrací leuprorelin-acetátu.

Vylučování

Po podání přípravku Lucrin Depot 3,75 mg 3 pacientům bylo zjištěno po 27 dnech v jejich moči méně než 5% původní látky a M-I metabolitu.

Zvláštní populace

Farmakokinetika přípravku nebyla studována u pacientů s poškozenou funkcí jater a ledvin.

Indikace

Karcinom prostaty

Přípravek je indikován ke zmírnění obtíží a bolesti u nemocných s pokročilým karcinomem prostaty. Nabízí se tak alternativní možnost léčby karcinomu prostaty, není-li léčba estrogény či orchiektomií indikována či je pro pacienta neúnosná.

Endometrióza

Přípravek je indikován k léčbě endometriózy spojené se sterilitou po dobu 6 měsíců a to v monoterapii nebo jako doplněk k chirurgické léčbě.



Děložní myomatóza

Přípravek je indikován k léčbě děložního fibromyomu po dobu 6 měsíců. Léčba může být indikována předoperačně, před myomektomií či hysterektomií nebo může sloužit jako symptomatická léčba pro ženy v perimenopauze, pokud není indikována chirurgická léčba.

Karcinom prsu

Přípravek je indikován k léčbě karcinomu prsu u žen v premenopauzálním a perimenopauzálním období, u kterých je určena hormonální léčba.

Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na leuprorelin-acetát nebo podobné nonapeptidy a ostatní složky přípravku. Jsou známy ojedinělé případy anafylaxe po podání depotního přípravku leuprorelin-acetátu pro podání 1x měsíčně (Lucrin Depot 3,75 mg).

Těhotenství a kojení

Přípravek nesmí být podán těhotným a kojícím ženám a musí být vyloučena možnost početí v průběhu léčby. Leuprorelin-acetát nesmí být podáván pacientkám s nediagnostikovaným vaginálním krvácením.

Nežádoucí účinky

Karcinom prostaty

U většiny pacientů došlo během prvního týdne léčby k vzestupu hladin testosteronu nad výchozí hodnoty. Poté následoval do konce druhého týdne léčby pokles hladin testosteronu na výchozí hodnoty nebo i pod tyto hodnoty.

U více než 5% ze 157 pacientů s pokročilým karcinomem prostaty, kteří se účastnili klinické studie léčby přípravkem Lucrin Depot 11,25 mg, byly zaznamenány následující nežádoucí účinky: návaly horkosti a pocení, snížené libido, nykturie, impotence, dysurie, postižení varlat, infekce močových cest, zvýšení hladiny prostatického specifického antigenu (PSA), nárůst tělesné hmotnosti, anorexie, reakce v místě vpichu injekce, svědění, bolesti skeletu, únava a svalová slabost.

Zvláštní pozornost vyžaduje exacerbace příznaků onemocnění během prvních týdnů léčby pacientů s metastatickým postižením páteře či močového traktu nebo s hematurií, u kterých by těžká forma mohla vést k neurologickým obtížím, jako je dočasná slabost nebo parestezie dolních končetin nebo zhoršení urologické symptomatiky.

Endometrióza a děložní myomatóza

Přípravek Lucrin Depot 3,75 mg k použití 1x měsíčně byl použit v klinických studiích, ve kterých byl sledován lék u 166 případů endometriózy a 166 případů pacientek s děložní myomatózou.

Nežádoucí účinky, které byly hlášeny u $\geq 5\%$ pacientek a které se považují za potenciálně související s lékem:

Tělo jako celek: astenie, bolesti všeobecně, bolesti hlavy*

Kardiovaskulární systém: návaly/pocení*

Zažívací systém: nauzea/zvracení, zažívací poruchy*

Poruchy metabolismu a výživy: otoky, přibývání/ztráta na váze

Endokrinní systém: akné, hirsutismus

Muskuloskeletální systém: kloubní poruchy*, myalgie*



Nervový systém: pokles libida*, deprese/emoční labilita*, závratě, nervozita*, neuromuskulární poruchy*, parestesie
Kůže a kožní adnexa: kožní reakce
Urogenitální systém: změny prsů/citlivost/bolest*, vaginitis*

Ve stejných studiích se vyskytly následující symptomy, které byly hlášeny u <5% pacientek: *Tělo jako celek* – tělesný pach, chřipkový syndrom, reakce v místě injekčního vpichu; *kardiovaskulární systém* – palpitace, synkopa, tachykardie; *zažívací systém* – změny chuti k jídlu, sucho v ústech, žízeň; *endokrinní systém* – účinky podobné androgenům; *krevní a lymfatický systém* – ekchymóza, lymfadenopatie; *nervový systém* – úzkost,* nespavost/poruchy spánku,* halucinace, poruchy paměti, poruchy osobnosti; *dýchací systém* – rýma; *kůže a kožní adnexa* – alopecie, vlasové poruchy, poruchy nehtů; *speciální smysly* – konjunktivitis, oční poruchy,* pachutě; *urogenitální systém* – dysurie,* laktace, poruchy menstruace

* = fyziologický účinek léku

V jedné kontrolované studii s použitím přípravku Lucrin Depot 3,75 mg aplikovaného 1x měsíčně, dostávaly pacientky s diagnostikovanými děložními myomy vyšší dávku (7,5 mg). Nežádoucí účinky, které byly pozorovány při této dávce a považovány za potenciálně související s lékem a nevyskytovaly se při nižších dávkách, byly: glossitis, hypestezie, laktace, pyelonefritis a močové poruchy. Při vyšší dávce byla obecně pozorována vyšší incidence hypoestrogenních účinků.

Ve farmakokinetické studii, které se zúčastnilo 20 žen užívajících přípravky Lucrin Depot v dávce 1x za 3 měsíce 11,25 mg, bylo hlášeno několik nežádoucích účinků, které nebyly hlášeny při jiné frekvenci podávání. Jednalo se o otoky obličeje, agitovanost, laryngitis a bolest ucha.

Karcinom prsu

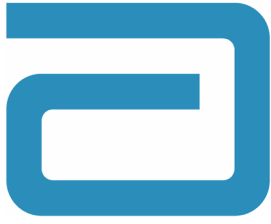
Ve srovnávací studii u leuprorelin-acetátu byly premenopauzální pacientky s karcinomem prsu léčeny leuprorelin-acetátem pro depotní suspenzi 11,25 mg a leuprorelin-acetátem 3,75 mg a tamoxifenem. Níže jsou uvedené nejčastější nežádoucí příhody, jejichž souvislost s leuprorelinem byla považována za minimálně možnou a vyskytly se nejméně u 10 % pacientek:

Pocit horka, tupá bolest hlavy, syndrom nachlazení, nevolnost, dermatitis, bolest hlavy, pocení, závratě, indurace a bolest v místě vpichu, horečka.

Stejně jako u ostatních léků této skupiny byly hlášeny velmi řídké případy pituitární apoplexie po prvním podání leuprorelin-acetátu u pacientů s adenomem hypofýzy.

Změny kostní denzity

V kontrolovaných klinických studiích byly pacientky s endometriózou (šest měsíců léčby) nebo děložní myomatózou (tři měsíce léčby) léčeny přípravkem Lucrin Depot 3,75 mg. U pacientek s endometriózou poklesla během 6 měsíců kostní denzita na obratlích průměrně o 3,9% v porovnání s hodnotami před léčbou. U těch pacientek, které byly vyšetřeny po 6 nebo 12 měsících po ukončení léčby, se kostní denzita vrátila na hodnoty v rozmezí 2% před léčbou. Při podávání přípravku Lucrin Depot 3,75 mg po dobu 3 měsíců pacientkám s děložním myomem, bylo při vyšetření trabekulární kostní denzity obratlů průměrné snížení denzity o 2,7% v porovnání s výchozí hodnotou. Za 6 měsíců po ukončení léčby byl pozorován trend směrem k úpravě.



Změny laboratorních hodnot během léčby

Jaterní enzymy

U pacientek s děložním myomem léčených přípravkem Lucrin Depot 3,75 mg došlo ve 3% ke zvýšení hodnot transamináz po léčbě, které byly nejméně dvojnásobně vyšší než výchozí hodnoty a byly nad horní hranici normálních hodnot. U žádné pacientky nebyl vzestup transamináz doprovázen klinickými projevy.

Lipidy

U 12% pacientek s endometriózou léčených přípravkem Lucrin Depot 3,75 mg a u 32% pacientek léčených přípravkem Lucrin Depot 11,25 mg podávaným 1x za 3 měsíce bylo zjištěno zvýšení hladin triglyceridů nad horní hranici normálních hodnot.

U pacientek s endometriózou a děložním myomem, u kterých byly hodnoty cholesterolu před léčbou normální, byla průměrná změna po léčbě u pacientek s endometriózou +16 až +17 mg/dl a u pacientek s děložním myomem +11 až +29 mg/dl. U pacientek s endometriózou byla změna z hodnot před léčbou statisticky významná ($p < 0,03$).

Ani u jedné populace pacientek léčených přípravkem Lucrin Depot 3,75 mg nedošlo ke zvýšení poměru LDL/HDL.

Interakce

Farmakokinetické studie lékových interakcí nebyly provedeny. Vzhledem k tomu, že leuprorelin-acetát je peptid, který se váže na plazmatické bílkoviny jen z 46% a není metabolizován enzymy cytochromu P-450, ale peptidázou, jak vyplývá ze specifických studií, nepředpokládá se výskyt významných lékových interakcí.

Lékové/laboratorní interakce

Podání leuprorelin-acetátu ženám vyvolává útlum hypofýzo-gonádového systému. K obnovení normální funkce dochází obvykle během 3 měsíců po skončení léčby, z těchto důvodů mohou být zkreslené výsledky diagnostických testů hypofýzo-gonadotropních a gonádových funkcí, prováděných během léčby leuprorelin-acetátem a do uplynutí 3 měsíců po jejím ukončení.

Dávkování a způsob použití

Přípravek musí být podáván pod kontrolou lékaře. Doporučená dávka je jedna injekce (11,25 mg) podávaná subkutánně nebo intramuskulárně každé 3 měsíce.

Tak jako při injekční aplikaci jiných léků, mělo by být místo podání injekce pravidelně měněno. Suspenze je po rekonstituci stabilní 24 hodin, přesto musí být okamžitě použita, protože neobsahuje žádné konzervační látky. Jestli není ihned aplikována, je nutné ji znehodnotit.



Způsob použití

Do lahvičky s lyofilizátem musí být přidáno rozpouštědlo těsně před použitím a suspenze podávána každé tři měsíce jako jednorázová subkutánní nebo intramuskulární injekce podle následujícího návodu:

- Do stříkačky, která je přibalena v balení přípravku nebo do jakékoliv jiné stříkačky natáhněte za aseptických podmínek z ampulky 2 ml rozpouštědla jehlou o průsvitu 23 G a vstříkněte je do lahvičky.
- Dobře protřepejte lahvičku, až vznikne uniformní mléčně zbarvená suspenze.
- Celý obsah lahvičky natáhněte do stříkačky a ihned aplikujte pacientovi. Okamžité podání přípravku po protřepání je doporučeno pro rychlou sedimentaci suspenze.

Suspenze je po rozředění stabilní 24 hodin, přesto musí být okamžitě použita, protože neobsahuje žádné konzervační látky. Jestli není ihned aplikována, je nutné ji znehodnotit.

Pro rekonstituci leuprorelin-acetátu nesmí být použita žádná jiná rozpouštědla.

Upozornění

Karcinom prostaty

Během několika prvních týdnů léčby leuprorelin-acetátem se mohou objevit ojedinělé případy zhoršení stavu onemocnění. U malého počtu pacientů se mohou objevit přechodné bolesti kostí, které lze symptomaticky léčit. Tak jako při léčbě jinými analogy GnRH se mohou vyskytnout ojedinělé případy obstrukce ureteru a komprese míchy, které mohou dospět k ochrnutí i s fatálními komplikacemi. U rizikových pacientů musí lékař zvážit možnost zahájení léčby injekcemi pro denní podávání leuprorelin-acetátu po dobu dvou týdnů, aby bylo možné léčbu při zhoršení stavu rychle přerušit.

Pacienti s metastatickým postižením páteře nebo s obstrukcí močových cest by měli být po několik prvních týdnů terapie pečlivě sledováni.

Endometrióza/Děložní myomatóza

Vlivem fyziologického účinku léku mohou být během počáteční fáze léčby leuprorelin-acetátem dočasně zvýšeny hladiny pohlavních steroidů. Klinický stav se proto může zpočátku zhoršit, ale s pokračující léčbou přiměřenými dávkami dojde ke zlepšení.

Při terapii submukózního děložního leiomyomu byly hlášené případy závažného vaginálního krvácení vyžadujícího konzervativní nebo chirurgický zásah. Léčba leuprorelin-acetátem nemusela být přerušena.

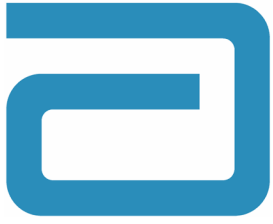
Užití přípravku v těhotenství nebylo klinicky ověřené. Před zahájením léčby leuprorelin-acetátem se doporučuje zjistit, jestli není pacientka těhotná. Leuprorelin-acetát není určen pro antikoncepci. Pokud je antikoncepce vyžadována, měly by být užity nehormonální metody.

Kostní denzita

Změny kostní density se mohou objevit během jakéhokoliv hypoestrogenního stavu. Snížení kostní density po podávání leuprorelin-acetátu se může po ukončení léčby upravit.

Laboratorní testy

Odpověď na podání leuprorelin-acetátu by měla být kontrolována měřením sérových hladin testosteronu, který je specifickým antigenem prostaty. U většiny pacientů dochází v prvním týdnu ke zvýšení hladiny testosteronu s jeho návratem k výchozím nebo i nižším hodnotám ke konci druhého týdne. Hodnot naměřených u pacientů po kastraci je dosaženo po dvou až čtyřech týdnech. Pacient setrvá na této úrovni tak dlouho, dokud dostává injekce pravidelně.



Po prvních týdnech léčby analogy GnRH byly hlášeny ojedinělé případy zhoršení stavu onemocnění. Zhoršení stavu může dospět k paralýze i s fatálními komplikacemi.

Pacienty s metastatickými ložisky v páteři a nebo s obstrukcí močového traktu je třeba po několik prvních týdnů terapie bedlivě sledovat.

Uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Varování

Přípravek nesmí být používán po uplynutí doby použitelnosti vyznačené na obalu.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Balení

1 lahvička s lyofilizátem, 1 ampule s rozpouštědlem, injekční stříkačka, dvě jehly v jednom balení.

Datum revize textu

19. 3. 2008