

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUCRİN DEPOT® 3 AY IM/SC 11.25 mg Kullanıma Hazır Toz ve Çözücü İçeren Çift Bölmeli Enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM:

Etkin Madde:

Her bir kullanıma hazır enjektörde etkin madde olarak 11.25 mg leuprolide asetat bulunur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

İçerikte bulunan mannitol hakkında uyarı için, ayrıca bkz: 4.4.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize mikroküre toz içeren enjektör

Önceden doldurulmuş iki bölümlü bir enjektör içinde, seyreltici ile süspansiyon haline getirilmek üzere üretilmiş enjeksiyonluk liyofilize mikroküre tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LUCRİN DEPOT®,

- **Prostat Kanseri:** LUCRİN DEPOT® - 3M 11,25 mg-hormonal müdahaleye uygun prostat kanserinde kullanılır.
- **Endometriyozis:** LUCRİN DEPOT® - 3M 11,25 mg, 6 ay süre ile endometriyozis tedavisinde endikedir. Lucrin Depot-3M tek başına veya cerrahi müdahaleye ek olarak kullanılabilir.
- **Uterus Miyomu:** LUCRİN DEPOT® - 3M 11,25 mg, uterus miyomu tedavisinde 6 aya kadar endikedir. Tedavi miyomektomi veya histerektomi öncesi preoperatif olabilir veya cerrahi müdahale istemeyen perimenopozdaki kadınlarda semptomatik iyileşme sağlar.
- **Meme Kanseri:** LUCRİN DEPOT® - 3M 11,25 mg, estrogen ve/veya progesteron reseptör pozitif premenopozal ve perimenopozal meme kanserli olguların hormonal tedavisinde (adjuvant veya metastatik olgular) over kaynaklı estrogen sekresyonunu önlemek amacıyla endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Genel

LUCRİN DEPOT® – 3M 11.25 mg bir doktor denetimi altında uygulanmalıdır.

Enjeksiyonla uygulanan başka ilaçlarda olduğu gibi, enjeksiyon bölgesi periyodik olarak değiştirilmelidir. Sulandırılarak hazırlandıktan sonraki 24 saat boyunca süspansiyonun stabil kalmasına rağmen, ürünün içinde koruyucu madde olmamasından ötürü, süspansiyon hemen kullanılmadığı takdirde atılmalıdır.

Uygulama şekli:

- *Prostat Kanseri, Endometriozis, Uterus Myomu ve Meme Kanseri*

LUCRİN DEPOT® 3 AY IM/SC 11.25 mg Kullanıma Hazır Toz ve Çözücü İçeren Çift Bölmeli Enjektör'ün prostat kanseri, endometriozis, uterus myomu ve meme kanseri için tavsiye edilen dozu her 3 ayda bir intramüsküler veya subkütan olarak uygulanan 11.25 mg'lık tek enjeksiyondur.

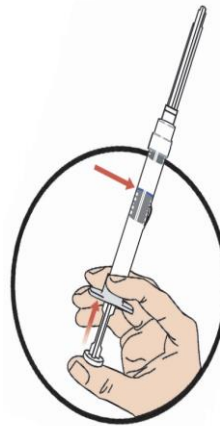
Uygulama için hazırlama

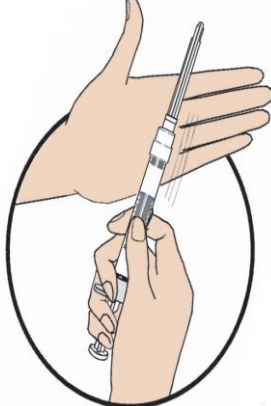
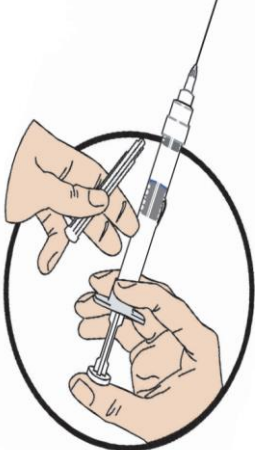

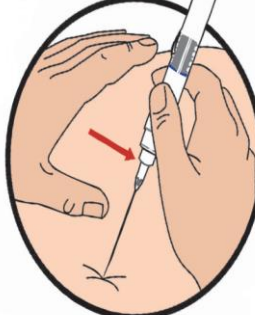
Önceden doldurulmuş çift bölmeli enjektörün en iyi performansı gösterebilmesi için aşağıdaki talimatları okuyunuz ve uygulayınız:

1. Enjeksiyonu hazırlamak için beyaz pistonu, en sondaki tıpa dönmeye başlayana kadar tıpanın içine vidalayınız.



2. Enjektörü DİK KONUMDA tutunuz. Birinci tıpa haznenin ortasındaki mavi çizgiye gelene kadar pistonu yavaşça iterek (6 – 8 saniye) seyrelticiyi serbest bırakınız.



| | |
|--|--|
| <p>3. Enjektörü DİK KONUMDA tutunuz. Homojen bir süspansiyon elde etmek üzere mikroküreleri yavaşça karıştırınız. Süspansiyon süt gibi görünecektir.</p> |  |
| <p>4. Enjektörü DİK KONUMDA tutunuz. Diğer elinizle, iğneyi kılıfından çevirmeden çıkarınız.</p> |  |
| <p>5. Enjektörü DİK KONUMDA tutunuz. Pistonu hafifçe iterek enjektördeki havayı çıkarınız.</p> |  |
| <p>6. Enjektör içeriğinin tamamını intramüsküler veya subkütan olarak sulandırıldığı anda enjekte ediniz. Süspansiyon sulandırıldıktan sonra çok hızlı olarak çöker, bu nedenle leuprolide asetat karıştırıldığı anda hemen kullanılmalıdır.</p> |  |

LUCRİN DEPOT® – 3M 11.25 mg 'ın kullanıma hazırlanması için başka bir çözelti kullanılmamalıdır.

Not: Yanlışlıkla kan damarına girildiğinde, aspire olan kan iğne bağlantı bölümünün hemen altında görünür. Böyle bir durum olduğunda, iğnenin şeffaf kapağında kan görülebilir.

LUCRİN DEPOT® – 3M 11.25 mg 'ın kullanıma hazırlanması için başka bir çözelti kullanılmamalıdır.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı için herhangi bir veri yoktur.

Geriyatrik Popülasyon

Yaşlı hastalarda kullanımına dair herhangi bir veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde leuprolide asetat veya benzer nonapeptidlere ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Kesin tanısı konmamış vajinal kanamalı hastalarda,
- [Emziren kadınlarda](#),
- Gebelikte kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARILAR ve ÖNLEMLER

Genel :

Tedavinin başlangıcında , ilacın doğal uyarıcı etkisinden dolayı gonadotropin ve seks steroidleri başlangıç noktasının üstüne çıkar. Bu yüzden klinik belirtilerdeki artışlar yakından takip edilmelidir.(bkz bölüm 5.1)

Tedavinin ilk haftalarında önceden mevcut semptom ve belirtilerde kötüleşme olabilir. Semptomların kötüleşmesi ölümcül komplikasyonla birlikte olan ya da olmayan bir paraliziye katkıda bulunabilir.

Leuprolide asetatın gebelikte emniyetli kullanımı klinik olarak tespit edilmemiştir. Leuprolide asetat tedavisine başlamadan önce, hastanın gebe olup olmadığını tespit edilmesi önerilir. Leuprolide asetat kontraseptif (gebelik önleyici) değildir. Hamileliğin önlenmesi gerekiyorsa, hormonal olmayan bir metotla korunma sağlanmalıdır.

Kemik Mineral Yoğunluğu

Kadınlarda her türlü hipoöstrojenik durum sırasında ve erkeklerde prostat kanserinde uzun süreli kullanımda kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri görülebilir. Erkeklerde, leuprolide asetatın kesilmesinden sonra geri dönüşüm ile ilgili herhangi bir veri yoktur. Kadınlarda, kemik mineral yoğunluğu kaybı leuprolide asetatın kesilmesinden sonra geri dönebilir.

Konvülsiyonlar

Leuprolide asetat tedavisi alan hastalarla ilgili pazarlama sonrası raporlarda konvülsiyon gözlenmiştir. Bu raporlar, kadın popülasyonlarını ve pediatrik popülasyonları; nöbet, epilepsi, serebrovasküler hastalık , santral sinir sistemi anomalisi ya da tümörü öyküsü bulunan hasta popülasyonlarını ve bupropion ya da SSRI'lar gibi konvülsiyonlarla ilişkili görülen eşzamanlı ilaçları kullanan hasta popülasyonlarını içermektedir. Bahsedilen durumların herhangi biri bulunmayan hastalarda da konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Erkek :

Prostat Kanseri

Başlangıçta löprelin asetat da diğer LHRH agonistleri gibi tedavinin ilk haftasında serum testosteron seviyelerinde başlangıç noktasının yaklaşık %50 üzerinde bir artışa neden olur Leuprolide asetat ile tedavinin ilk bir kaç haftasında bazen semptomların geçici olarak artışa geçmesi veya prostat kanserinin ilave semptomları ve işaretlerinin ortaya çıkması gelişebilir. Az sayıda hastada semptomatik olarak iyileştirilebilen kemik ağrısında geçici olarak artış görülebilir. Diğer LH-RH agonistlerinde olduğu gibi, fatal komplikasyonlarla birlikte veya tek başına seyredilen paraliziye yol açabilen izole idrar yolları obstrüksiyonu ve omurilik kompresyon vakaları görülmüştür. Riskli hastalar için, tedavinin daha kolay kesilebilmesi amacıyla, tedaviye ilk iki hafta boyunca günlük leuprolide asetat enjeksiyonlarıyla başlanması düşünülebilir.

Metastatik vertebral lezyon ve/veya idrar yollarında tıkanıklığı bulunan hastalar tedavinin ilk birkaç haftasında yakından gözlenmelidir.

Bazı izole prostat kanseri vakalarında, tedavinin başlangıcında semptomların şiddetlenmesi gözlenmiştir; bu durum eş zamanlı antiandrojen uygulanması ile önlenir.

GnRH agonistleri alan erkeklerde hiperglisemi ve yüksek diyabet gelişimi riski bildirilmiştir. Hiperglisemi, diabetes mellitus gelişimine ya da glisemik kontrolün kötüleşmesine işaret edebilir. GnRH antagonistleri alan hastalarda kan şekeri ve/veya glikozile hemoglobin (HbA1c) seviyeleri periyodik olarak takip edilmeli ve duruma göre hiperglisemi ya da diyabet tedavisi uygulamalarında ayarlama yapılmalıdır. Erkeklerde GnRH kullanımıyla bağlantılı olarak miyokard infarktüs, ani kardiyak ölüm ve inme risklerinde artış bildirilmiştir. Söz konusu risk, bildirilen olasılık oranları göz önüne alındığında düşük görünmektedir ve prostat kanseri hastalarında tedavi yöntemine karar verirken kardiyovasküler risk faktörleri dikkatle değerlendirilmelidir. GnRH agonistleri alan hastalar, kardiyovasküler hastalık gelişimini düşündüren semptom ve işaretler için izlenmeli ve güncel klinik uygulamalar doğrultusunda kontrol altına alınmalıdır.

QT/QTc Aralığına Etkisi

Uzun süreli androjen deprivasyon tedavilerinde QT uzaması gözlemlenmiştir. Doktorlar, androjen deprivasyon tedavisinin faydalarının konjenital uzun QT sendromu, elektrolit anormallikleri ya da konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalardaki ve Sınıf IA (örn. kinidin, prokainamid) ya da Sınıf III (örn. amiodaron, sotalol) antiaritmik ilaçlar alan hastalardaki potansiyel risklere ağır basıp basmadığını değerlendirmelidir.

Laboratuvar Testleri

Leuprolide asetata yanıt, testosteron ve aynı zamanda prostata spesifik antijen serum düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Hastaların çoğunda testosteron düzeyleri ilk haftada başlangıç değerinin üstüne çıktıktan sonra başlangıç düzeylerine veya ikinci haftanın sonunda başlangıç değerinin altına iner. İki ila dört haftada kastrasyon düzeylerine erişilir ve enjeksiyonlar hastaya zamanında uygulandığı sürece bu düzeylerde kalır.

Kadın:

Endometriyozis/Uterus Miyomu

Tedavinin erken evresinde seks steroidleri ilacın fizyolojik etkisinden dolayı geçici olarak başlangıç düzeylerinin üzerine çıkmaktadır. Bu nedenle tedavinin başlangıcında klinik belirti ve semptomlarda artışlar gözlenebilir ama bunlar uygun dozlarla tedaviye devam edildiğinde

düzelecektir. Ancak, sürdürülen submuköz uterus miyomu tedavisi sırasında medikal veya cerrahi girişimi gerekli kılan ciddi vajinal kanamalar rapor edilmiştir.

Leuprolide asetatın gebelikte güvenli kullanımı klinik olarak belirlenmemiştir. Leuprolide asetat ile tedaviye başlamadan önce hastanın gebe olup olmadığını belirlenmesi önerilir. Leuprolide asetat bir gebelik önleyici değildir. Eğer gebeliği önleyici bir yöntem gerekli görülüyorsa hormonal olmayan bir korunma yöntemi kullanılmalıdır.

Leuprolide osteoporoz oluşumunu kolaylaştırabileceği için, endometriyozis tedavisi ancak dikkatli bir değerlendirmenin ardından tekrarlanmalıdır.

Lucrin Depot'un içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden mannitolün hafif ishal etkisi olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

LUCRİN DEPOT ile farmakokinetiğe dayalı ilaç-ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, spesifik çalışmalarda belirtildiği gibi, leuprolide asetat primer olarak peptidaz tarafından parçalanmayan ve sitokrom P-450 enzimlerince parçalanmayan bir peptid olduğundan ve ilacın yalnızca %46 kadarı plazma proteinlerine bağlandığından ilaç etkileşimlerinin olması beklenmez.

İlaç/Laboratuvar Test Etkileşimi

Leuprolide asetatın kadınlara verilmesi, pitüiter-gonadal sistemin supresyonu ile sonuçlanır. Normal fonksiyon genellikle Leuprolide Asetat depot tedavisinin kesilmesinden üç ay sonra yerine gelir. Bu nedenle, leuprolide asetat ile tedavi sırasında ve tedaviden sonraki üç ayda yapılan pitüiter gonadotropik ve gonadal fonksiyonların tanı testleri yanıltıcı olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Eğer gebeliği önleyici bir yöntem gerekli görülüyorsa hormonal olmayan bir korunma yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik Dönemi

Leuprolide asetat gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. LUCRİN DEPOT, gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3.Kontrendikasyonları).

Laktasyon Dönemi

Leuprolide asetatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bu nedenle LUCRİN DEPOT emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme Yeteneği (Fertilite)

Erişkinlerde leuprolide asetat ve benzer analogları ile yapılan klinik ve farmakolojik çalışmalarda, 24 haftaya kadar sürelerle sürekli uygulandıktan sonra ilacın kesilmesiyle fertilite süpresyonunun tümüyle geri döndüğü gösterilmiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Başdönmesi ve senkop gibi yan etkilerin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerine önemli etkisi olabilir.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

| Kadınlardaki yan etkilerin özeti | | |
|--|---------------|--|
| Sistem, Organ Sınıfı | Sıklık | Yan etkiler |
| Enfeksiyonlar | Yaygın | Vajinit |
| Psikiyatrik rahatsızlıklar | Yaygın | Depresyon Libido azalması |
| Üreme sistemi ve göğüs rahatsızlıkları | Yaygın | Göğüs ağrısı Göğüs hassasiyeti Göğüs boyutlarında küçülme Vajinal kuruluk |
| | Seyrek | Cinsel ilişki sırasında ağrı |
| Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesi sorunları | Seyrek | Tahriş |

| Erkeklerdeki yan etkilerin özeti | | |
|---|---------------|--|
| Sistem, Organ Sınıfı | Sıklık | Yan etkiler |
| Psikiyatrik rahatsızlıklar | Seyrek | Libido azalması |
| Üreme sistemi ve göğüs rahatsızlıkları | Yaygın | Testis atrofisi Erektile disfonksiyon |
| | Seyrek | Jinekomasti |

| Genel yan etkilerin özeti | | |
|---|------------------|---|
| Sistem, Organ Sınıfı | Sıklık | Yan etkiler |
| Kan ve lenf sistemi rahatsızlıkları | Seyrek | Lökopeni Anemi Trombositopeni Eritrositoz |
| Bağışıklık sistemi rahatsızlıkları | Seyrek | Anafilaktik reaksiyon |
| Metabolizma ve beslenme rahatsızlıkları | Seyrek | Şeker hastalığı Hiperkalemi Anoreksi Yeme bozuklukları |
| Psikiyatrik rahatsızlıklar | Yaygın Seyrek | Ruh hali değişiklikleri Uykusuzluk |
| Sinir sistemi rahatsızlıkları | Yaygın | Baş ağrısı Baş dönmesi |

| | | |
|--|------------------|---|
| | Seyrek | Parestezi Zihinde karışıklık |
| Kulak ve labirent rahatsızlıkları | Seyrek | İşitme kaybı Çınlama |
| Kalp rahatsızlıkları | Seyrek | Anjina pektoris Taşikardi Aritmi |
| Vasküler rahatsızlıklar | Yaygın Seyrek | Sıcak basması İskemi Hipertansiyon |
| Solunum, torasik ve mediastinal rahatsızlıklar | Yaygın | Dispne |
| Mide ve barsak rahatsızlıkları | Yaygın Seyrek | Kusma Bulantı İshal Kabızlık Stomatit Ağızda kuruluk |
| Karaciğer ve safra rahatsızlıkları | Seyrek | Sarılık |
| Deri ve deri altı doku rahatsızlıkları | Yaygın Seyrek | Döküntü Akne Terleme Dermatit Kaşıntı Hirsutizm Alopesi Tırnak bozuklukları |
| Muskuloskeletal, bağ dokusu ve kemik rahatsızlıkları | Yaygın Seyrek | Miyalji Artropati Muskuloskeletal ağrı Bel ağrısı Kemik ağrısı Eklem ağrısı Kas sertleşmesi |
| Renal ve üriner rahatsızlıklar | Seyrek | Miktürisyon bozuklukları Sık idrara çıkma Hematüri |

| | | |
|--|--------|--|
| Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesi sorunları | Yaygın | Ağrı Ödem Halsizlik Yorgunluk Enjeksiyon bölgesinde ağrı, iltihap, steril apse, skleroz ve hematoma gibi lokal reaksiyonlar |
| | Seyrek | Göğüste baskı hissi Ateş Üşüme Susama |
| Diğer | Seyrek | EKG değişiklikleri Hepatik değerlerde transaminaz ve fosfataz artışı gibi değişiklikler Bilirubin, trigliserid ve ürik asit değerlerinde artış, Kilo alma |

Bu gruba ait olan diğer medikal ajanlar ile, ilaç alımının başlaması ile birlikte pitüiter adenoma hastalarında çok seyrek pitüiter infraksiyon rapor edilmiştir.

Pazarlama Sonrası Gözlem

Leuprolide asetat enjeksiyonun bu ya da başka formülasyonları ile aşağıdaki yan etkiler gözlenmiştir. Leuprolidin birden çok endikasyonu, dolayısıyla birden çok hasta popülasyonu olduğu için, bu yan etkilerin tümü her hastada görülmeyebilir. Bu yan etkilerin çoğunluğu kullanılan ilaç ile ilişkilendirilmemiştir.

Tüm vücut: Abdomen genişlemesi, asteni, üşüme, ateş, genel ağrı, baş ağrısı, enfeksiyon, enflamasyon, fotosensitivite, şişme (temporal kemik), sarılık

Kardiyovasküler sistem: Anjina, bradikardi, kalp ritim bozukluğu, konjestif kalp yetersizliği, EKG değişiklikleri/ iskemi, hipertansiyon, hipotansiyon, üfürüm, miyokard enfarktüsü, flebit, akciğer embolisi, inme/geçici hafıza kaybı, taşikardi, tromboz, geçici iskemik atak, varis

Sindirim sistemi: Kabızlık, diyare, ağız kuruluğu, duodenum ülseri, disfaji, gastrointestinal kanama, gastrointestinal bozukluk, hepatik disfonksiyon, iştah artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri, bulantı, peptik ülser, rektal polipler, susama, kusma

Endokrin sistem: Diyabet, tiroid büyümesi

Kan ve lenf sistemi: Anemi, ekimoz, lenfödem, protrombin zamanı artışı, parsiyel tromboplastin zamanı artışı, trombositopeni, lökopeni, lökositoz

Metabolizma ve beslenme: BUN artışı, kalsiyum artışı, kreatinin artışı, dehidratasyon, ödem, hiperlipidemi (toplam kolesterol, LDL – kolesterol, trigliserid), hiperfosfatemi, hipoglisemi, hipoproteinemi, potasyum düşüşü, ürik asit artışı, bilirubin artışı

Kas ve iskelet sistemi: Ankilozan spondilit, eklem bozuklukları, eklem ağrısı, miyalji, pelvik fibroz, omurga kırıkları, felç, tenosinovit semptomları

Sinir sistemi: Anksiyete, delüzyonlar, depresyon, sersemlik, hipoestezi, uykusuzluk, letarji, libido artışı, baş dönmesi, hafıza bulanıklığı, ruh hali değişiklikleri, sinirlilik, nöromusküler bozukluklar, uyuşukluk, parestezi, periferik nöropati, uyku bozuklukları, konvülsiyon

Solunum sistemi: Öksürük, dispne, burun kanaması, hemoptizi, farenjit, plevral efüzyon, plevral friksiyon, pnömoni, akciğer fibrozu, akciğer infiltrasyonu, solunum bozuklukları, sinüs konjesyonu, İntersitisyel akciğer hastalığı

Deri ve ekleri: Cilt/ kulak karsinomu, dermatit, kuru cilt, kıllanma, kıl ve saç kaybı, gırtlakta sert nodül, pigmentasyon, kaşıntı, raş, cilt lezyonları, ürtiker

Duyu organları: Anormal görme, ambliyopi, bulanık görme, göz kuruluğu, duyma bozukluğu, oftalmolojik bozukluklar, tat alma bozuklukları, kulak çınlaması

Ürogenital sistem: Mesane spazmları, göğüs ağrısı, göğüs hassasiyeti, jinekomasti, hematüri, inkontinans, anormal ve sürekli vajinal kanama dahil olmak üzere menstrual bozukluklar, penis şişmesi, penis bozuklukları, prostat ağrısı, testis atrofisi, testis ağrısı, testis boyutunda azalma, üriner bozukluklar, sık idrar yapma, üriner obstrüksiyon, üriner kanal enfeksiyonu, aciliyet

İzole anafilaksi vakaları raporlanmıştır.

Ağrı, enflamasyon, steril apse, endurasyon ve hematoma dahil olmak üzere enjeksiyon yeri reaksiyonları görülmüştür.

GnRH analogları ile prostat kanseri tedavisi gören hastalarda çok seyrek olarak intihar düşüncesi ve girişimleri raporlanmıştır.

Bu sınıftaki diğer ajanlar gibi, pituitar adenomu olan hastalarda ilk kullanım sonrasında çok seyrek de olsa pituitar apopleksi raporlanmıştır.

Aşağıdaki advers olaylar, yaygın biçimde löprorelin asetatın steroidogenez üzerindeki farmakolojik etkileriyle ilişkilendirilir:

Kadınlar :

Derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, inme ve geçici iskemik atak vakaları da dahil olmak üzere çeşitli ciddi venöz ve arteriyel tromboemboli vakaları bildirilmiştir. Bazı vakalarda zamansal ilişkiler bildirilmiş olsa da, vakaların çoğuna risk faktörleri ya da eşzamanlı ilaç kullanımı neden olmaktadır. GnRH agonistlerinin kullanımıyla bu olaylar arasında bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik uygulamada, leuprolide asetat depo süspansiyonu ile doz aşımı görülmemiştir. Tavsiye edilen tedavi dozunun 500 133 katına kadar dozların uygulandığı hayvan çalışmalarında, dispne, aktivite azalması ve enjeksiyon yerinde lokal iritasyon görülmüştür. Doz aşımı durumunda hasta yakından izlenmeli ve semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analogları

ATC Kodu: L02AE02

Lucrin Depot – 3M, intramüsküler veya subkütan enjeksiyon olarak kullanılan leuprolide asetatın steril liyofilize mikrosferlerinden oluşmuştur. Lucrin Depot –3M'nin etkin maddesi olan leuprolide asetat, doğal olarak oluşan gonadotropin serbestleştirici hormonun (GnRH veya LH-RH) sentetik, nonapeptid bir analogudur. Analogu doğal hormondan daha güçlü bir etki yapar.

Bir GnRH agonisti olan leuprolide asetat, sürekli ve terapötik dozlarda verildiğinde gonadotropin salgılanmasının güçlü bir inhibitörüdür. Hayvanlar ve insanlardaki çalışmalar bir başlangıç uyarısının ardından leuprolide asetatın kronik uygulanımının overler ve testislerdeki steroidogenezin supresyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. İlaç tedavisi kesildiğinde bu etki geri dönüşümlüdür.

Leuprolide asetat uygulanımı üreme organlarının atrofisi ve bazı hormonlara bağlı tümörlerin büyümesinin (Noble ve Dunning erkek ratlardaki prostat tümörleri ve dişi ratlarda DMBA'ya bağlı meme tümörleri) inhibisyonu ile sonuçlanmıştır.

İnsanlarda leuprolidee asetat, uygulanması, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormonun (FSH) dolaşımdaki düzeylerinde, başlangıçta bir artışla sonuçlanır ve gonadal steroidlerin (erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron ve premenopoz dönemindeki kadınlarda östron ve östradiol) düzeylerinde geçici artışa yol açar.

Bununla birlikte leuprolide asetatın sürekli uygulanımı, LH ve FSH ve seks steroidlerinin azalmasıyla sonuçlanır. Erkeklerde testosteron kısırlık veya ergenlik öncesi düzeylerine düşer. Premenopoz dönemindeki kadınlarda, östrojenler postmenopoz düzeylerine düşer. Bu hormonal değişiklikler, tavsiye edilen dozlardaki ilaç tedavisinin başlamasından itibaren bir ay içinde oluşur.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Genel özellikler

Leuprolide asetat oral yoldan verildiğinde aktif değildir. Bu ajanın subkutan uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı intramüsküler uygulama sonrasındaki biyoyararlanım ile kıyaslanabilir orandadır.

Emilim

Tek bir Lucrin Depot- 3 aylık- 11.25 mg uygulanmasıyla, hızlı bir leuprolide asetat konsantrasyonu artışı gözlenmiştir. Enjeksiyondan üç saat sonra 21.82 (\pm 11.24)ng/ml'lik ortalama doruk leuprolide asetat plazma konsantrasyonu elde edilmiştir. Enjeksiyondan sonraki 7 ila 14 gün içinde leuprolide asetat plato düzeyine ulaşmıştır. Dördüncü haftada .26 (\pm .10) ng/ml'lik ortalama leuprolide asetat plazma konsantrasyonu saptanmıştır. Bu değer daha sonra 12 haftada 0.17 (\pm .08) ng/ml'lik ortalama leuprolide asetat plazma konsantrasyonuna inmiştir.

Kadın hastalarda tek bir leuprolide asetat 11.25 mg depot süspansiyon enjeksiyonunu takiben, 4 saat sonra ortalama plazma leuprolide asetat konsantrasyonu 36.3 ng/ml olarak gözlenmiştir. Dozun verilmesinden sonra üçüncü haftada leuprolide, kararlı durum seviyelerine ulaştıktan sonra sabit bir hızda salınır gibi görünmektedir ve daha sonra ortalama seviye kademeli olarak 12. haftaya kadar tespit edilme sınırına kadar geriler. 3 ila 12 hafta arası ortalama (\pm standart sapma) leuprolide konsantrasyonu 0.23 ± 0.09 ng/ml'dir. Bununla birlikte, bozunmamış leuprolide ve aktif olmayan majör bir metaboliti, çalışmaya dahil edilen analizle ayrıştırılamamıştır. Başlangıçtaki yüksek miktardaki salımı takiben hızla kararlı durum seviyelerine gerileme durumu aylık formülasyonla görülen salım yoluna benzerdir.

Dağılım

Sağlıklı erkek gönüllülere intravenöz bolus uygulamayı takiben leuprolidin ortalama kararlı-durum dağılım hacmi 27 litredir. İnsan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma oranı %43 ile %49 arasındadır.

Metabolizma

Sağlıklı erkek gönüllülerde intravenöz olarak verilen 1 mg bolus leuprolidin ortalama sistemik klerensi 7.6 L/saat olup terminal eliminasyon yarı-ömrü iki kompartmanlı bir modele göre ortalama üç saattir.

Hayvan çalışmaları radyoaktif karbon 14 (^{14}C) işaretli leuprolidin daha sonra yeniden katabolize edilen küçük inaktif peptidlere, bir pentapeptid (Metabolit I) tripeptid (Metabolit II ve III) ve bir dipeptid (Metabolit IV)'e metabolize olduğunu göstermiştir. Bu fragmanlar daha ileri metabolizasyona uğrayabilir.

Leuprolid Asetat Depot Süspansiyon verilen beş prostat kanseri hastasında ölçülen majör metabolitin (M-I) plazma konsantrasyonları dozdan iki ile altı saat sonra maksimuma erişmiş ve doruk ana ilaç konsantrasyonunun yaklaşık %6'sına ulaşmıştır. Dozdan bir hafta sonra ortalama M-I konsantrasyonları, ortalama leuprolide konsantrasyonlarının yaklaşık %20'si kadardır.

Atılım

Lucrin Depot'un üç hastadaki uygulamasını takiben, dozun %5'inden azı ana bileşik ve M-I metaboliti olarak 27 günde idrarla atılmıştır.

Hastalardaki Karakteristik Özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

İlacın böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir.

İlacın karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez ve mutajenez, fertilitede bozukluk

Sıçanlarda ve farelerde iki yıllık bir karsinogenite çalışması yürütülmüştür. Sıçanlarda ilaç subkütan olarak yüksek günlük dozlarda (0.6 ile 4 mg/kg) verildiğinde 24 ayda selim pitüiter hiperplazide ve selim pitüiter adenomlarda doza bağlı artış saptanmıştır. Dişilerde pankreas adacık hücre adenomlarında ve erkeklerde testiküler interstisyel hücre adenomlarında doza bağlı olmayan, ancak anlamlı bir artış olmuştur (düşük doz grubunda en yüksek insidans).

Farelerde iki yıl boyunca 60 mg/kg gibi yüksek bir dozda leuprolide asetat'a bağlı tümörler veya pitüiter anormallikler gözlenmemiştir. Hastalar üç yıla kadar olan sürelerle leuprolide asetat ile 10 mg/gün gibi yüksek dozlarla ve iki yıl süreyle 20 mg/gün gibi yüksek dozlarla tedavi edildiğinde, demontre edilebilen pitüiter anormallikler ortaya çıkmamıştır.

Leuprolide asetat ile bakteriyel ve memeli sistemleri kullanılarak mutajenite çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar mutajenik potansiyele ilişkin kanıtlar sağlamamıştır.

Erişkinlerde leuprolide asetat ve benzer analoglar ile yapılan klinik ve farmakolojik çalışmalarda, 24 haftaya kadar sürelerle sürekli uygulandıktan sonra ilacın kesilmesiyle fertilitate süpresyonunun tümüyle geri döndüğü gösterilmiştir.

Gebelik, üreme yeteneği ve üreme

Gebeliklerinin 6. gününde tavşanlara uygulanan 0.00024, 0.0024 ve 0.024 mg/kg (en yüksek insan dozunun 1/300 ila 1/3'si) dozlarında, majör fetal anomalilerde doz-bağımlı bir artış ortaya koymuştur. Sıçanlarla yürütülen benzer çalışmalar fetal malformasyonlarda artış göstermemiştir. Leuprolide asetat aylık formülasyonunun ilk iki yüksek dozuyla tavşanlarda ve en yüksek dozuyla sıçanlarda fetal mortalitede artış ve fetüs ağırlığında düşme olmuştur. Fetal mortalite üzerindeki etkiler, bu ilacın hormon düzeylerinde yarattığı değişikliğin mantıklı bir sonucudur. Dolayısıyla, ilacın gebelik sırasında uygulanmasında spontan düşük oluşması ihtimali mevcuttur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize tozun hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler:

| <u>Bileşenler</u> | <u>Miktar/Enjektör</u> |
|--------------------------|-------------------------------|
| Polilaktik asit (PLA) | 99.3 mg |
| Mannitol | 19.45 mg |

Seyrelticinin hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler:

| <u>Bileşenler</u> | <u>Miktar/Enjektör</u> |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Sodyum karboksimetilselüloz | 5.0 mg |
| Mannitol | 50.0 mg |
| Polisorbat 80 | 1.0 mg |
| Enjeksiyonluk su | 1.0 ml'ye kadar |

6.2 Geçimsizlikler

Böyle bir bilgi mevcut değildir.

6.3 Raf ömrü

2 yıl

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

LUCRİN DEPOT® – 3M 11.25 mg Kullanıma Hazır Enjektörler, 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurmayınız.

Seyreltici ile karıştırıldıktan sonra 24 saat süreyle stabil olduğu gösterilmiş olmakla birlikte içinde koruyucu madde bulunmadığından, hemen kullanılmadığı takdirde süspansiyon atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Liyofilize toz ve seyreltici çözelti Tip I cam'dan (Avr. Farm) yapılmış iki bölümlü bir enjektör içinde ambalajlanmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli değil.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:2
Akkom Ofis Park Kelif Plaza 3.Blok Kat 16-17,
34768 Ümraniye /İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

134/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsatlandırma tarihi : 26.09.2012

Ruhsat Yenileme Tarihi : 26.09.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

01.10.2012