

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUCRİN DEPOT® 1 AY IM/SC 3.75 mg Kullanıma Hazır Toz ve Çözücü İçeren Çift Bölmeli Enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakonda etkin madde olarak 3.75 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 tozudur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LUCRİN DEPOT®,

- **Prostat Kanseri**
LUCRİN DEPOT, hormonal müdahaleye uygun prostat kanserinde kullanılır.
- **Endometriyozis**
LUCRİN DEPOT, altı aylık süreyle endometriyozis tedavisinde endikedir. Tek başına bir tedavi olarak veya cerrahiye ek olarak kullanılabilir.
- **Uterus Miyomu**
LUCRİN DEPOT, uterus miyomu tedavisinde altı aya kadar olan bir süre için endikedir. Tedavi, miyomektomi veya histerektomi öncesinde preoperatif veya cerrahi istemeyen perimenopozal kadınlarda semptomatik düzelme sağlamaya yönelik olabilir.
- **Meme Kanseri**
LUCRİN DEPOT, hormon tedavisine uygun (östrojen ve/veya progesteron reseptörü pozitif) menopoz öncesi (premenopozal) veya menopoz sırasındaki (perimenopozal) kadınlarda görülen meme kanserinin tedavisinde endikedir.

- **Santral Püberte Prekoks (gerçek erken püberte)**
LUCRİN DEPOT santral püberte prekoks (gerçek erken püberte - CPP) olan çocukların tedavisinde endikedir.

Çocuklar aşağıdaki kriterler kullanılarak seçilmelidir:

1. Sekonder cinsel özelliklerin kızlarda sekiz yaşından önce ve erkeklerde dokuz yaşından önce başlamasıyla karakterize olan klinik CPP tanısı (idiyopatik veya nörojenik).
2. Klinik tanı tedaviye başlamadan önce doğrulanmalıdır:
 - a. Tanının GnRH stimülasyon testine pübertal bir yanıtla doğrulanması. Bu tayinin duyarlılığı ve metodolojisi anlaşılmalıdır.
 - b. Kemik yaşının kronolojik yaşın bir yıl önünde olması.
3. Bazal değerlendirme aşağıdakileri de içermelidir:
 - a. Boy ve ağırlık ölçümleri.
 - b. Seks steroidi düzeyleri.
 - c. Konjenital adrenal hiperplaziye ekarte etmek için adrenal steroid düzeyi.
 - d. Koriyonik gonadotropin salgılayıcı tümörü ekarte etmek için beta human koriyonik gonadotropin düzeyi
 - e. Steroid salgılayan tümörü ekarte etmek için pelvis/adrenal/testis ultrasonu.
 - f. İntrakraniyal tümör olasılığını ortadan kaldırmak için bilgisayarlı tomografi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Genel

LUCRİN DEPOT bir doktor denetimi altında verilmelidir.

Enjeksiyon şeklinde uygulanan diğer 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.

Pediyatrik Popülasyon

Santral püberte prekoks tedavisi: LUCRİN DEPOT dozu her çocuk için bireysel olarak belirlenmelidir. Doz vücut ağırlığına göre mg/kg oranına göre belirlenmelidir. Daha küçük çocuklarda mg/kg oranında daha yüksek dozlar gerekir.

Her dozaj formu için, tedaviye başlandıktan veya doz değiştirildikten bir iki ay sonra aşağı regülasyonu doğrulamak için GnRH stimülasyon testi, seks steroidleri ve Tanner evrelemesiyle çocuk izlenmelidir. Kemik yaşındaki ilerleme 6-12 ayda bir ölçümlerle izlenmelidir. Klinik açıdan ve/veya laboratuvar parametreleri bakımından durumda hiç bir ilerleme görülmeğe kadar doz artırılmalıdır.

Yeterli aşağı regülasyonla sonuçlandırıldığı bulunan ilk dozla çocukların çoğunda tedavi süresince idame edilebilir. Ancak çok erken yaşlarda ve düşük dozlarda tedaviye başlandıktan sonra hastalar daha yüksek ağırlık kategorilerine doğru ilerleme göstereceğinden doz ayarlaması konusunda rehberlik edecek yeterli veri bulunmamaktadır. Tedavi esnasında ağırlığı anlamlı ölçüde artan hastalarda yeterli aşağı regülasyon olduğunun doğruluğunun kanıtlanması önerilir.

Kızlarda 11 yaşından önce ve erkeklerde 12 yaşından önce LUCRİN DEPOTun kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Uygulama şekli:

Prostat Kanseri, Endometriozis, Uterus Myomu ve Meme Kanseri

LUCRİN DEPOT 3.75 mg Kullanıma Hazır 1 Aylık Enjektör'ün prostat kanseri, endometriozis, uterus myomu ve meme kanseri için tavsiye edilen dozu bir seferde intramüsküler veya subkütan olarak uygulanan 3.75 mg'dır.

Santral Püberte Prekoks

Başlangıç Dozu

LUCRİN DEPOT 3.75 mg Kullanıma Hazır 1 Aylık Enjektör'ün önerilen başlangıç dozu dört hafta için intramüsküler veya subkütan verilen 0.3 mg/kg dozudur (minimum 7.5 mg).

Başlangıç dozu çocuğun ağırlığına göre aşağıdaki gibi belirlenir:

Çocuğun Ağırlığı	Doz	Enjeksiyonların Sayısı	Toplam Doz
≤25 kg	3.75 mg x 2	1	7.5 mg
>25-37.5 kg	3.75 x 3	2	11.25 mg
>37.5 kg	3.75 mg x 4	2	15 mg

Not: Arzulanan toplam dozaja ulaşmak için iki enjeksiyon gerekiyorsa bunlar aynı zamanda uygulanmalıdır.

İdame Dozu

Hastanın vücut ağırlığına göre belirlenen başlangıç dozu ile toplam bir aşağı regülasyon sağlanamamışsa başlangıç dozu dört haftada bir 3.75 mg'lık basamaklarla yukarı doğru titre edilmelidir. Bu titrasyon işlemi sonucunda ulaşılan toplam doz idame dozu olarak kabul edilerek tedaviye dozla devam edilmelidir.

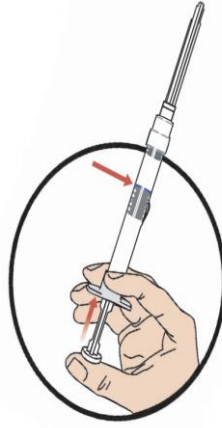
Uygulama için hazırlama

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

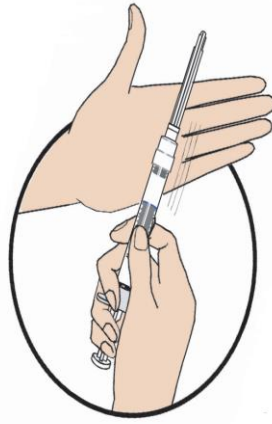
1. Enjeksiyonu hazırlamak için beyaz pistonu, en sondaki tıpa dönmeye başlayana kadar tıpanın içine vidalayınız.

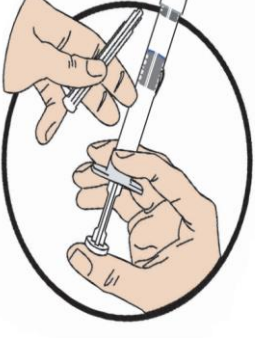
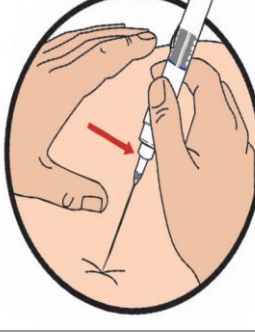


2. Enjektörü DİK KONUMDA tutunuz. Birinci tıpa haznenin ortasındaki mavi çizgiye gelene kadar pistonu yavaşça iterek (6 – 8 saniye) seyrelticiyi serbest bırakınız.



3. Enjektörü DİK KONUMDA tutunuz. Homojen bir süspansiyon elde etmek üzere mikroküreleri yavaşça karıştırınız. Süspansiyon süt gibi görünecektir.



<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>	

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

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 asetatı 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 olmadığının 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 leuprolide 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 kötüleşmesi 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 seyredabilen 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 önenebilir.

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

Endometriyozis/Uterus Miyomu

Tedavinin erken evresinde seks steroidleri ilacın fizyolojik etkisinden dolayı geçici olarak başlangıç düzeylerin 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 asetatin gebelikte güvenli kullanımı klinik olarak belirlenmemiştir. Leuprolide asetat ile tedaviye başlamadan önce hastanın gebe olup olmadığının 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.

Çocuklardaki santral püberte prekoksun tedavisi esnasında:

Tedavinin erken fazında, gonadotropinler ve seks steroidleri ilacın doğal uyarıcı etkisi nedeniyle başlangıç değerlerinin üzerine yükselir. Bu nedenle, klinik belirti ve semptomlarda bir artış gözlenebilir.

İlaç rejimine uyumsuzluk veya yetersiz doz verilmesi püberte sürecinin yetersiz kontrolüyle sonuçlanabilir. Kötü kontrolün sonuçları menses, meme gelişimi ve testis büyümesi gibi püberte

belirtilerinin geri dönmesini içerir. Gonadal steroid sekresyonunun yetersiz kontrolünün uzun dönemli sonuçları bilinmemektedir ama erişkin yaşta boyun daha da kısa kalmasını içerebilir.

Çocuklardaki santral püberte prekoksun tedavisi esnasında:

Laboratuar Testleri

LUCRİN DEPOT'a yanıt tedaviye başlandıktan bir iki ay sonra bir GnRH stimülasyon testi ve seks steroidi düzeylerinin belirlenmesiyle izlenmelidir. Kemik yaşındaki ilerleme her 6-12 ayda bir ölçülmelidir.

Doz yetersiz olduğunda seks steroidleri artabilir veya püberte öncesi düzeylerin üstüne çıkabilir. Bir kez terapötik doza ulaşıldığında, gonadotropinler ve seks steroidlerinin düzeyleri püberte öncesi düzeylere inecektir.

Santral püberte prekoks hastalarının ebeveynleri için bilgi

LUCRİN DEPOT ile tedaviye başlamadan önce, anne baba veya çocuğun velisi sürekli tedavinin öneminin farkında olmalıdır. Tedavinin başarılı olması için, dört haftalık ilaç uygulama şemalarına uyulması kabul edilmelidir.

- Tedavinin ilk iki ayında, kızlarda adet görme veya lekelenme tarzında kanama görülebilir. Eğer kanama ikinci aydan sonra da devam ederse doktora bildirilmelidir.
- Enjeksiyon yerinde bir tahriş gözlemlendiğinde derhal doktora bildirilmelidir.
- Her olağandışı belirti veya semptom doktora bildirilmelidir.

LUCRİN DEPOT'un içeriğinde bulunan yardımcı maddelerden mannitolün hafif ishal etkisi olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile 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 parçalanır ve sitokrom P-450 enzimlerince parçalanmayan bir peptid olduğundan ve ilacın yalnızca %46 kadarı plazma proteinlerine bağlandığından ilaç etkileşimlerinin olması beklenmez.

İlaç/Laboratuar Test Etkileşimi

Leuprolide asetat depo formülasyonunun kadınlara verilmesi, pitüiter-gonadal sistemin supresyonu ile sonuçlanır. Normal fonksiyon genellikle leuprolide asetat depo tedavisinin kesilmesinden üç ay sonra yerine gelir. Bu nedenle, leuprolide asetat depo 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

Baş dönmesi 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 Eretil 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 Seyrek	Baş ağrısı Baş dönmesi 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

Müsküloskeletal, bağ dokusu ve kemik rahatsızlıkları	Yaygın Seyrek	Miyalji Artropati Müsküloskeletal 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 Seyrek	Ağrı Ödem Halsizlik Yorgunluk Enjeksiyon bölgesinde ağrı, iltihap, steril apse, skleroz ve hematom gibi lokal reaksiyonlar Göğüste baskı hissi Ateş Üşüme Susama
Diğer	Seyrek	EKG değişiklikleri Hepatik değerlerde transaminaz ve fosfataz artışı gibi değişiklikler Bilirubin, trigliserid ve ürik asid değerlerinde artış, Kilo alma

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

Pazarlama Sonrası Gözlem

Leuprolide asetat enjeksiyonunun 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, nöromüsküler 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.

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 yaklaşık 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. Farmokodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analogları

ATC Kodu: L02AE02

Lucrin Depot, intramüsküler veya subkütan enjeksiyon olarak kullanılan leuprolide asetatın steril liyofilize mikrosferlerinden oluşmuştur. Lucrin Depot 'un 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 olarak ve terapötik dozlarda verildiğinde, gonadotropin sekresyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Hayvan ve insan çalışmaları, başlangıçtaki stimülasyonu takiben leuprolide asetatın kronik uygulanmasının over ve testislerin steroidogenezinde supresyonla sonuçlandığını göstermiştir. Bu etki tedavinin kesilmesiyle birlikte geri dönüşümlüdür.

Leuprolide asetat uygulaması, hormona bağlı belirli tipteki tümörlerin (Nobel ve Dunning erkek sıçanlarda prostat tümörlerinin ve DMBA ile uyarılmış dişi sıçanlarda meme tümörlerinin) büyümesinin inhibisyonu ve üreme organlarının atrofisi ile sonuçlanır.

İnsanlarda leuprolide asetat uygulanması başlangıçta luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormonun (FSH) dolaşımdaki düzeylerinin artmasına, ve dolayısıyla gonadal steroidlerin düzeylerinde (erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron ve pre-menopozal kadınlarda östron ve östradiol) geçici bir artışa neden olur.

Ancak, leuprolide asetatın sürekli uygulanması, LH ve FSH ve seks steroidlerinin düzeylerinde düşmeyle sonuçlanır. Erkeklerde, testosteron kastrasyon veya prepuberte düzeylerine iner. Pre-menopozal kadınlarda östrojenler post-menopozal düzeylere iner. Söz konusu hormonal değişimler, önerilen dozlarda ilaç tedavisine başlandıktan sonra bir ay içinde gerçekleşir.

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: Prostat kansinömlü hastalarına LUCRİN DEPOT'un tek bir 3.75 mg dozunda subkutan ve intramusküler yoldan uygulanmasıyla, bir ayın sonunda 0.7 ng/ml'lik ortalama leuprolide asetat plazma konsantrasyonları elde edilmiştir. İlaç birikimine ilişkin bir gösterge yoktur.

Menopoz öncesi (pre-menopozal) meme kanseri olan 11 hastada 12 hafta süreyle leuprolide asetat 3.75 mg'ın serum düzeyleri ölçülmüştür. 4 hafta sonra ortalama leuprolide asetat düzeyleri 0.1 ng/ml'den yüksektir ve 8. ve 12. haftalardaki enjeksiyonlardan sonra da stabil kalmıştır. İlaç akümülyasyon eğilimi göstermemiştir.

Dağılım: Sağlıklı erkek gönüllülere intravenöz bolus uygulamayı takiben leuprolidein ortalama kararlı-durum dağılım hacmi 27 litre'dir. İnsan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma oranı %43 ile %49 arasındadır.

Metabolizma: Sağlıklı erkek gönüllülerde intravenöz olarak verilen 1 mg bolus leuprolidein ortalama sistemik klerensi 7.6 litre/saat olup terminal eliminasyon yarı-ömrü iki kompartmanlı bir modele göre ortalama üç saattir. Hayvan çalışmaları radyoaktif karbon 14 (¹⁴C) 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.

Leuprolide Asetat Depo 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: LUCRİN DEPOT 3.75 mg'ın 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

Karsinojenez ve mutajenez, fertilitede bozukluk

Sıçanlarda ve farelerde iki yıllık bir karsinojenesite çalışması yürütülmüştür. Sıçanlarda ilaç subkütan olarak yüksek 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 asetata bağlı tümörler veya pitüiter anormallikler gözlenmemiştir. Hastalar üç yıla kadar olan sürelerle leuprolidee asetat ile 10 mg/gün gibi yüksek dozlarla ve iki yıl süreyle 20 mg/gün gibi yüksek dozlarla tedavi edildiğinde, demonstre edilebilen pitüiter anormallikler ortaya çıkmamıştır.

Leuprolide asetat ile bakteriyel ve memeli sistemleri kullanılarak mutajenesite 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 fertilité 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'sı) dozlarda, majör fetal anomalilerde doz-bağımlı bir artış ortaya koymuştur. Sıçanlarla yürütölen benzer çalışmalarda fetal malformasyonlarda artış göstermemiştir. Leuprolide asetat aylık formölasyonunun 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.

Çocuklarda fertilitenin süpresyonunun tam olarak geri dönüşlü olup olmadığını değerlendirmek için klinik çalışmalarda tamamlanmamış olmakla birlikte hayvan çalışmaları (puberte öncesi ve erişkin sıçanlar ve maymunlar) leuprolide asetat ve diğer GnRH analoglarıyla fonksiyonun geri dönüşlü olduğunu göstermiştir. Ancak, leuprolide asetatla yapılan bir çalışmayı takiben, immatür sıçanlarda dozun kesilmesinden sonraki dönemde testislerde tübüler dejenerasyon görölmüştür. Histolojik düzelme olmamasına rağmen tedavi edilen erkekler kontrol grubundakiler kadar fertildir. Aynı protokolün izlendiği dişi sıçanlarda da histolojik değişimler gözlenmemiştir. Her iki cinsiyette, tedavi edilen hayvanların yavruları normal gözökmektedir. Anne babaya uygulanan tedavinin F1 jenerasyonunun üreme performansı üzerindeki etkisi test edilmemiştir. Söz konusu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Çocuklardaki klinik çalışmalarda

Santral puberte prekoksü (CPP) olan çocuklarda, stimüle olmuş ve bazal gonadotropinler, prepubertal düzeylere düşer. Devamında testosteron ve östradiol, erkek ve kızlarda prepubertal düzeylere düşer. Gonadotropinlerin azalması, normal fiziksel ve psikolojik büyüme ve gelişime izin verir. Leuprolide asetatın kesilmesini takiben gonadotropinler pubertal düzeylere geri döndüğünde doğal olgunlaşma gelişir.

Bu hasta popülasyonunda uzun süreli leuprolide asetat uygulaması ile aşığıdaki fizyolojik etkiler bildirilmiştir.

- 1. İskelet yapısında büyüme:** Epifizler erken kapanmayacağından ötürü, vücut boyunda ölçülebilir bir artış olduğu farkedilebilir.
- 2. Organ Büyümesi:** Üreme organları prepubertal döneme geri dönecektir.
- 3. Adet görme:** Adet görülüyorsa kesilecektir.

Santral puberte prekoksü olan 22 çocuk ile yapılan bir çalışmada LUCRİN DEPOT, dört haftada bir verildi ve plazma leuprolide asetat düzeyleri aşığıdaki Tablo 1'de özetlendiği üzere ağırlık kategorilerine göre saptandı.

Tablo 1

Hasta Ağırlık Ağırlığı (kg)	Grup Ağırlık Ortalaması (kg)	Doz (mg)	Vadi Plazma Leuprolide Düzeyi Ortalaması ± SS** (ng/mL)*
20.2 - 27.0	22.7	7.5	0.77 ± 0.33
28.4 - 36.8	32.5	11.25	1.25 ± 0.06
39.3 - 57.5	44.2	15	1.59 ± 0.65

* Hafta 4’de Leuprolide enjeksiyonundan hemen önce saptanan grup ortalaması değerleri. Hafta 12 ve 24’deki ilaç düzeyleri, 4 haftalık düzeye benzerdi.

** SS: Standart sapma

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize tozun hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler:

<u>Bileşenler</u>	<u>Miktar/Enjektör</u>
• Jelatin	0.65 mg
• DL laktik asid/glikolik asid ko-polimeri (75:25) moleküler ağırlığı: 10000	33.10 mg
• Mannitol	6.60 mg

Seyrelticiinin 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 Kullanıma Hazır Enjektörler, 25 °C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Dondurmayınız.

Hazırlandıktan sonra süspansiyonun 24 saat süreyle stabil olduğu gösterilmiş olmakla birlikte ürünün içinde koruyucu madde bulunmadığından süspansiyon hemen kullanılmadığı takdirde atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Liyofilize toz ve seyreltici özeltisi, 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
Ümraniye /İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI:

134/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk Ruhsatlandırma tarihi : 04.10.2012

Ruhsat Yenileme Tarihi : 04.10.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Yenilenme tarihi: 10.10.2012