

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lucrin Depot 3,75 mg mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 3,75 mg leuproreliny octanu (*Leuprorelini acetat*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

- Leczenie raka gruczołu krokowego, kiedy wymagane jest obniżenie stężenia testosteronu do stężenia charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (stężenia kastracyjnego).
- Leczenie endometriozy przez okres 6 miesięcy. Produkt można stosować wyłącznie w leczeniu farmakologicznym lub w leczeniu farmakologicznym uzupełniającym zabieg chirurgiczny.
- Leczenie mięśniaków gładkokomórkowych macicy (*leiomyoma uteri*) przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. Leczenie można stosować przed zabiegiem chirurgicznym usunięcia mięśniaków lub macicy. Może też być ono stosowane w celu zmniejszenia nasilenia objawów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym, które nie chcą poddać się zabiegowi chirurgicznemu.

Dzieci

- Leczenie przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego u dzieci (dziewczęta poniżej 9 roku życia, chłopcy poniżej 10 roku życia).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy należy stosować wyłącznie pod kontrolą lekarza specjalisty.

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 3,75 mg, w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym lub domięśniowym, podawana raz na miesiąc.

Dzieci

Leczenie dzieci octanem leuproreliny należy prowadzić pod kontrolą endokrynologa dziecięcego.

Dawkę należy dobierać indywidualnie.

Zalecana dawka początkowa ustalana jest w zależności od masy ciała dziecka.

Dzieci o masie ciała ≥ 20 kg

1 ml (3,75 mg octanu leuproreliny) zawiesiny otrzymanej po zmieszaniu 44,1 mg mikrosfer z 1 ml rozpuszczalnika podaje się raz w miesiącu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym.

Dzieci o masie ciała < 20 kg

W tych rzadkich przypadkach, dawkowanie należy ustalić uwzględniając aktywność kliniczną przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego w następujący sposób:

0,5 ml (1,88 mg octanu leuproreliny) podaje się raz w miesiącu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym.

Pozostałość zawiesiny należy wyrzucić. Należy kontrolować przyrost masy ciała dziecka.

Zależnie od aktywności klinicznej przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego konieczne może być zwiększenie dawki, jeśli zahamowanie wydzielania hormonów płciowych jest niewystarczające (dowody kliniczne, takie jak np. plamienie lub niewystarczające zahamowanie wydzielania gonadotropin w teście stymulacji LH-RH). Należy wtedy ustalić, przy pomocy testu stymulacji LH-RH, minimalną skuteczną dawkę do podawania raz w miesiącu.

Gdy octan leuproreliny podawano domięśniowo w większych dawkach niż zalecane, w miejscu wstrzyknięcia występowały często jałowe ropnie. Dlatego, w takich przypadkach, produkt leczniczy należy podawać podskórnym (patrz punkt 4.4).

U dzieci zaleca się stosowanie do wstrzykiwań najmniejszej możliwej objętości, aby zmniejszyć dyskomfort związany ze wstrzyknięciem domięśniowym lub podskórnym.

Czas trwania leczenia zależy od parametrów klinicznych na początku leczenia lub w jego trakcie [rokowanie dotyczące ostatecznej wysokości ciała, szybkość wzrastania, wiek kostny i (lub) przyspieszenie wieku kostnego] i ustalany jest przez lekarza pediatrę wraz z opiekunem prawnym oraz, jeśli to właściwe, z leczonym dzieckiem. Wiek kostny należy monitorować w trakcie leczenia co 6-12 miesięcy.

U dziewcząt z dojrzałością szkieletową ocenianą na ponad 12 lat i chłopców z dojrzałością szkieletową ocenianą na ponad 13 lat należy rozważyć zaprzestanie leczenia uwzględniając parametry kliniczne.

U dziewcząt przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć ciążę. Na ogół nie można wykluczyć możliwości zajścia w ciążę w okresie leczenia. W takich przypadkach należy zwrócić się o poradę do lekarza.

Uwaga

Okres przerwy między podawaniem dawek powinien wynosić 30 ± 2 dni, aby nie dopuścić do nawrotu objawów przedwczesnego dojrzewania płciowego.

Przygotowanie zawiesiny do podania

Sposób przygotowania produktu leczniczego do podania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na octan leuproreliny, podobne nonapeptydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu leczniczego, wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciąża lub uzasadnione podejrzenie ciąży.
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.

U dziewcząt z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym:

- Ciąża i karmienie piersią.
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dotyczy wszystkich wskazań

W początkowej fazie leczenia dochodzi do okresowego zwiększenia stężenia gonadotropiny i steroidowych hormonów płciowych powyżej stężenia wyjściowego, co spowodowane jest działaniem fizjologicznym produktu leczniczego. W wyniku tego, w rzadkich przypadkach, dojść może do przemijającego zaostrzenia objawów lub mogą wystąpić dodatkowe objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby. Nasilenie się objawów może doprowadzić do porażenia z powikłaniami powodującymi zgon lub bez takich powikłań.

U pacjentów leczonych produktami z grupy agonistów GnRH, takimi jak octan leuproreliny istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia depresji (która może być ciężka). Należy poinformować o tym pacjentów i zastosować odpowiednie leczenie w przypadku wystąpienia objawów.

Zmiany gęstości mineralnej kości

Zmiany gęstości mineralnej kości mogą wystąpić u kobiet w wyniku obniżenia stężenia estrogenów oraz u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego podczas długotrwałego stosowania octanu leuproreliny.

U kobiet zmiany te są przemijające i ustępują po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego (patrz punkt 4.8).

Drgawki

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano występowanie drgawek u pacjentów leczonych octanem leuproreliny. Drgawki obserwowano w populacjach kobiet i dzieci, pacjentów z napadami drgawek, padaczką, zaburzeniami przepływu mózgowego, anomaliami lub nowotworami ośrodkowego układu nerwowego w wywiadzie oraz u pacjentów przyjmujących leki, których stosowanie wiązano z występowaniem drgawek, takie jak bupropion i selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). Informowano również o występowaniu drgawek w innych, niż wymienione wyżej, populacjach pacjentów.

Rak gruczołu krokowego

U niewielkiej liczby pacjentów stwierdza się okresowe nasilenie bólów kostnych, co można leczyć objawowo. Podobnie jak w przypadku innych agonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH), zaobserwowano pojedyncze przypadki niedrożności moczowodu i ucisku na rdzeń kręgowy, co może spowodować porażenie, niekiedy z powikłaniami prowadzącymi nawet do zgonu. U zagrożonych pacjentów należy rozważyć możliwość rozpoczęcia leczenia od codziennych wstrzyknięć octanu leuproreliny przez pierwsze dwa tygodnie, aby ułatwić odstawienie produktu, gdy okaże się to konieczne.

Pacjentom z przerzutami do kręgosłupa i (lub) zatrzymaniem moczu należy zapewnić w pierwszych tygodniach leczenia stałą opiekę lekarską.

U mężczyzn otrzymujących leki z grupy agonistów GnRH notowano hiperglikemię i zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy. Hiperglikemia może być oznaką wystąpienia cukrzycy lub pogorszenia się kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. U pacjentów otrzymujących leki z grupy agonistów GnRH należy okresowo oznaczać stężenie glukozy i (lub) hemoglobiny glikozylowanej (HbA1c) we krwi i postępować zgodnie z obowiązującymi zasadami leczenia hiperglikemii lub cukrzycy.

U mężczyzn informowano o zwiększonym ryzyku wystąpienia zawału serca, nagłego zgonu sercowego i udaru w związku ze stosowaniem leków z grupy agonistów GnRH. Na podstawie odnotowanych wartości ilorazu szans, ryzyko wydaje się niskie i należy je dokładnie oszacować uwzględniając sercowo-naczyniowe czynniki ryzyka, gdy ustala się leczenie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Pacjentów, którzy otrzymują leki z grupy agonistów GnRH należy kontrolować w celu wykrycia ewentualnych objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na rozwój choroby układu krążenia i postępować zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną.

Wpływ na odstęp QT-QTc

Terapia antyandrogenowa (ang. *androgen deprivation therapy*) może spowodować wydłużenie odstępu QT.

U pacjentów z wywiadem lub czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem leczenia produktem Lucrin Depot lekarz powinien ocenić czy korzyści związane z całkowitą blokadą androgenową przeważają nad potencjalnym ryzykiem, w tym możliwością wystąpienia *torsade de pointes*.

Badania laboratoryjne

Odpowiedź na leczenie octanem leuproreliny należy starannie kontrolować oznaczając w surowicy stężenia testosteronu i swoistego dla gruczołu krokowego antygenu (PSA). U większości pacjentów, stężenia testosteronu zwiększają się powyżej stężenia wyjściowego w pierwszym tygodniu, a następnie obniżają się do lub poniżej stężenia wyjściowego w końcu drugiego tygodnia leczenia. Stężenia charakterystyczne dla braku czynności hormonalnej gruczołów płciowych, które utrzymują się tak długo jak długo pacjent otrzymuje produkt leczniczy, osiąga się w ciągu 2 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia.

Endometrioza/mięśniaki macicy

Informowano o ciężkim krwawieniu z pochwy, wymagającym leczenia farmakologicznego lub zabiegu chirurgicznego u pacjentek z mięśniakami macicy.

Nie potwierdzono klinicznie bezpieczeństwa stosowania octanu leuproreliny w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki należy wykluczyć ciążę. Octan leuproreliny nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeśli antykoncepcja jest wskazana, należy stosować niehormonalne metody zapobiegania ciąży.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest ustalenie dokładnego rozpoznania idiopatycznego i (lub) neurogenego przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego.

Leczenie jest długookresowe, dostosowywane indywidualnie. Produkt Lucrin Depot 3,75 mg mikrosfery do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań należy podawać tak dokładnie jak to możliwe w regularnych

odstępach czasu - raz w miesiącu. Wyjątkowe opóźnienie daty wstrzyknięcia o parę dni (30 ± 2 dni) nie ma wpływu na wyniki leczenia.

Jeśli w miejscu wstrzyknięcia wystąpi jałowy ropień (najczęściej obserwowany po wstrzyknięciu domięśniowym dawki większej niż zalecana) wchłanianie octanu leuproreliny z postaci depot może być zmniejszone. W takim przypadku należy co dwa tygodnie oznaczać parametry hormonalne (testosteron, estradiol) (patrz punkt 4.2).

Leczenie dzieci z postępującymi guzami mózgu powinno być prowadzone po starannej ocenie ryzyka i korzyści.

Krwawienie, plamienie i wydzielina z pochwy po pierwszym wstrzyknięciu mogą być objawem przedmiotowym odstawienia hormonów u dziewcząt. Jeśli krwawienie z pochwy wystąpi po pierwszym/drugim miesiącu leczenia, należy wyjaśnić jego przyczynę.

Podczas leczenia agonistami GnRH przedwczesnego dojrzewania płciowego pochodzenia ośrodkowego może dojść do zmniejszenia gęstości mineralnej kości. Jednakże, po zaprzestaniu leczenia zachowany jest dalszy przyrost masy kostnej i nie wydaje się, aby leczenie wpływało na maksymalną masę kostną w późnym okresie młodzieńczym.

Po odstawieniu leczenia agonistami GnRH można obserwować złuszczenie nasady kości udowej. Uważa się, że niskie stężenia estrogenu podczas leczenia agonistami GnRH osłabiają chrząstkę nasadową. Zwiększenie szybkości wzrastania po zaprzestaniu leczenia prowadzi do zmniejszenia siły poprzecznej (tnącej), która powoduje przemieszczenie nasady.

Nieprzestrzeganie zaleceń co do stosowania lub za małe dawki mogą prowadzić do niewystarczającego zahamowania przedwczesnego dojrzewania płciowego, a w konsekwencji do nawrotu objawów dojrzewania takich, jak miesiączkowanie, rozwój gruczołów piersiowych i powiększenie jąder. Odległe skutki niedostatecznej kontroli wydzielania steroidowych hormonów płciowych nie są znane, ale jednym z nich może być niższy wzrost.

Badania laboratoryjne

Reakcję na leczenie należy dokładnie kontrolować przez 1 - 2 miesiące po rozpoczęciu terapii stosując test stymulacji GnRH oraz oznaczając stężenia hormonów płciowych. Co 6 - 12 miesięcy należy dokonywać pomiaru wieku kostnego.

Stężenie steroidowych hormonów płciowych może zwiększać się, a nawet przekraczać poziom przedpokwitaniowy, jeśli dawka jest nieodpowiednia. Po ustaleniu dawki leczniczej stężenia gonadotropin i steroidowych hormonów płciowych ulegają zmniejszeniu do poziomu przedpokwitaniowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono żadnych badań farmakokinetycznych dotyczących interakcji octanu leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu z innymi lekami. Octan leuproreliny jest peptydem rozkładanym przez peptydazy, a nie przez enzymy cytochromu P450 oraz wiąże się z białkami osocza tylko w 46%, więc nie należy oczekiwać interakcji z innymi lekami.

Terapia antyandrogenowa może powodować wydłużenie odstępu QT i dlatego lekarz powinien ocenić korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem octanu leuproreliny z produktami leczniczymi, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT lub produktami leczniczymi, które mogą wywoływać

częstoskurcz komorowy *torsade de pointes*, takimi jak leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, dyzopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid), metadon, moksyflokscyna, leki przeciwpfychotyczne, itp. (patrz punkt 4.4).

Interakcje leku z badaniami laboratoryjnymi

Podawanie kobietom octanu leuproreliny powoduje zahamowanie czynności układu przysadka – jajniki. Przywrócenie prawidłowej czynności następuje w ciągu trzech miesięcy po zaprzestaniu leczenia. Z tego względu badania diagnostyczne dotyczące wytwarzania gonadotropin przez przysadkę oraz czynności jajników wykonywane w czasie leczenia i przez okres do trzech miesięcy po jego przerwaniu mogą dawać błędne wyniki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Patrz punkt 4.3.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy octan leuproreliny przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie należy go stosować u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli poniżej wymieniono działania niepożądane, w różnych populacjach pacjentów, które często są związane z farmakologicznym oddziaływaniem octanu leuproreliny na steroidogenezę.

Mężczyźni z rakiem gruczołu krokowego	Kobiety z endometriozą/mięśniakami macicy
<ul style="list-style-type: none"> - przejściowe zaostrzenie objawów nowotworu gruczołu krokowego, pogorszenie raka gruczołu krokowego, - zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, - utrata lub zmniejszenie libido, zwiększenie libido, - ból głowy, osłabienie siły mięśni, - rozszerzenie naczyń krwionośnych, uderzenia gorąca, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, hipotonia ortostatyczna, - sucha skóra, nadmierna potliwość, wysypka, pokrzywka, nieprawidłowy wzrost włosów, zmiany w wyglądzie włosów, poty nocne, brak lub skąpe owłosienie, zaburzenie pigmentacji, zimne poty, hirsutyzm, - ginekomastia, tkliwość piersi, zaburzenia erekcji, ból jąder, powiększenie piersi, ból piersi, ból gruczołu krokowego, obrzęk pęca, zaburzenie pęca, zmiany zanikowe jąder, 	<ul style="list-style-type: none"> - zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała, - utrata lub zmniejszenie libido, zwiększenie libido, chwiejność emocjonalna, - ból głowy, - uderzenia gorąca, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zmniejszenie ciśnienia tętniczego, - trądzik, łojotok, suchość skóry, pokrzywka, nieprzyjemny zapach skóry, nadmierna potliwość, nieprawidłowy wzrost włosów, hirsutyzm, zmiany w wyglądzie włosów, wyprysk, zaburzenie paznokci, nocne poty, - krwotok z pochwy, bolesne miesiączkowanie, zaburzenie miesiączkowania, powiększenie piersi, przekrwienie i obrzęk piersi, zmiany zanikowe piersi, wydzielina z narządów płciowych, wydzielina z pochwy, mlekotok, ból piersi, krwotok z macicy, objawy menopauzy, dyspareunia (odczuwanie bólu

<ul style="list-style-type: none"> - suchość błony śluzowej, - zwiększenie stężenia PSA, zmniejszenie gęstości mineralnej kości. 	<p>w czasie stosunku płciowego), zapalenie macicy, zapalenie pochwy, krwotok miesiączkowy,</p> <ul style="list-style-type: none"> - uczucie gorąca, rozdrażnienie, - zmniejszenie gęstości mineralnej kości.
<p>W przypadku stosowania przez okres od 6 do 12 miesięcy: cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy, zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu, zwiększenie stężenia LDL, zwiększenie stężenia triglicerydów, osteoporoza.</p>	

Działania niepożądane notowane podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Rak gruczołu krokowego

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych octanu leuproreliny u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego przedstawiono w Tabeli 1 wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania, przyjmując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1
Działania niepożądane u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego
zgłaszane w badaniach klinicznych

Układ/narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie śluzówki nosa, grzybicze zakażenie skóry
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwór
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często Niezbyt często	Anoreksja Hiperglikemia, zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyt często	Zmniejszenie libido Bezsenna, zaburzenia snu, zmienność nastroju, depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ból ucha, szumy uszne
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niedowidzenie
Zaburzenia serca	Niezbyt często Częstość nieznana	Arytmia, dławica piersiowa, dodatkowe skurcze komorowe Wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często Niezbyt często	Rozszerzenie naczyń krwionośnych, uderzenia gorąca Angiopatia, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia krążenia obwodowego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często Niezbyt często	Duszność Krwawienie z nosa, krwioplucie, rozedma płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyt często	Nadmierna potliwość Łysienie, wysypka, wysypka plamkowo-grudkowa, zaburzenia włosów, poty nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często Niezbyt często	Ból stawów Ból kości, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bolesne lub trudne oddawanie moczu, częstomocz, krwiomocz, zastój moczu, wielomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często Niezbyt często	Zaburzenia erekcji, zmiany zanikowe jąder Ginekomastia, powiększenie piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często Niezbyt często	Ból, obrzęk obwodowy, uczucie zmęczenia, ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Ból w klatce piersiowej, astenia, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze
Badania diagnostyczne	Bardzo często Często Niezbyt często	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności γ -glutamylotransferazy we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie liczby białych krwinek, obecność białka w moczu

Endometrioza/mięśniaki macicy

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych octanu leuproreliny u pacjentek z endometriozą i mięśniakami macicy przedstawiono w Tabeli 2 wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania, przyjmując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$).

Tabela 2
Działania niepożądane u pacjentek z endometriozą, mięśniakami macicy
zgłaszane podczas badań klinicznych

Układ/narząd	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie, odmiedniczkowe zapalenie nerek, czyrak, zapalenie śluzówki nosa, drożdżycza sromu i pochwy, grypa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała
	Często	Zmniejszenie masy ciała, hipercholesterolemia
	Niezbyt często	Anoreksja, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Chwiejność emocjonalna, zmniejszenie libido, bezsenność, depresja, nerwowość/niepokój
	Często	Stan splątania, wrogość, depresja jednobiegunowa, niepokój
	Niezbyt często	Zaburzenia osobowości, urojenia, nieprawidłowe myślenie, nastrój euforyczny, zmienność nastroju, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy, ból głowy
	Często	Parestezje, migrena, hipertonia
	Niezbyt często	Senność, amnezja, omdlenie, zaburzenia smaku, ataksja
Zaburzenia oka	Często	Oslabienie wzroku, niedowidzenie
	Niezbyt często	Zaburzenie oka, ból oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Układowe zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca
	Niezbyt często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Krwawienie z nosa, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Zaparcia, nudności i wymioty, biegunka, suchość w jamie ustnej, ból brzucha, wzdęcie z oddawaniem gazów
	Niezbyt często	Powiększenie obwodu brzucha, wymioty, niestrawność, zapalenie błony śluzowej żołądka, krwawienie dziąseł

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Tkliwość wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Trądzik
	Często	Łysienie, wybroczyny, łojotok, wysypka, suchość skóry, nadmierna potliwość, hirsutyzm
	Niezbyt często	Wysypka plamkowo-grudkowa, nieprzyjemny zapach ciała, zaburzenia paznokci, przebarwienie skóry, reakcja nadwrażliwości na światło, pęcherzykowe zapalenie skóry, zaburzenia włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Artropatia, ból stawów, sztywność karku, ból pleców, ból szyi
	Niezbyt często	Ból mięśni, zapalenie stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Bolesne lub trudne oddawanie moczu
	Niezbyt często	Nietrzymanie moczu, częstomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo często	Zapalenie pochwy
	Często	Zmiany zanikowe piersi, wydzielina z dróg płciowych, ból piersi, ból w jamie miednicy
	Niezbyt często	Zaburzenie miesiączkowania, powiększenie piersi, przekrwienie i obrzęk piersi, mlekotok, krwotok z macicy, krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Astenia, ból, ból w klatce piersiowej, obrzęki, ból w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, pragnienie
	Niezbyt często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia, guzek w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy, nadwrażliwość w miejscu wstrzyknięcia, nasilenie dolegliwości
Badania diagnostyczne	Często	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Zmiany gęstości mineralnej kości

W kontrolowanych badaniach klinicznych pacjentkom z endometriozą (6 miesięcy leczenia) lub mięśniakami macicy (3 miesiące leczenia) podawano octan leuproreliny (3,75 mg). Po 6 miesiącach u pacjentek z endometriozą, gęstość mineralna kości kręgosłupa mierzona metodą pomiaru absorpcji wiązek promieniowania rentgenowskiego o dwóch różnych energiach (ang. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*, DEXA) uległa zmniejszeniu średnio o 3,9%, w porównaniu z wartością przed leczeniem. U pacjentek, które badano 6 lub 12 miesięcy po zakończeniu leczenia, różnica w stosunku do wartości przed leczeniem wynosiła około 2%. U pacjentek z mięśniakami macicy, którym podawano octan

leuproreliny (3,75 mg) przez 3 miesiące, wykazano zmniejszenie o około 2,7%, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, gęstości mineralnej części gąbczastej kości kręgosłupa mierzonej metodą ilościowej radiografii cyfrowej (ang. *Quantitative Digital Radiography*, QDR). Po 6 miesiącach od zaprzestania leczenia obserwowano tendencję do powrotu do wartości wyjściowych.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

Odnotowano przypadki poważnych żylnych i tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zakrzepicy żył głębokich, zatoru płuc, zawału mięśnia sercowego, udaru i przejściowego ataku niedokrwiennego. Chociaż w niektórych przypadkach stwierdzono związek czasowy, większość tych przypadków spowodowana była czynnikami ryzyka lub stosowanymi w skojarzeniu lekami. Nie wiadomo czy istnieje związek przyczynowy między stosowaniem leku z grupy agonistów GnRH, a tymi działaniami niepożądanymi.

Przedwczesne dojrzewanie płciowe pochodzenia ośrodkowego

W początkowej fazie leczenia następuje krótkotrwałe zwiększenie stężeń hormonów płciowych [duże i nagłe zwiększenie aktywności hormonów płciowych (ang. *flare-up*), wyrzut hormonów], a następnie ich zmniejszenie do wartości przedpokwitaniowych. Ze względu na ten efekt farmakologiczny działania niepożądane mogą wystąpić szczególnie na początku leczenia.

Działania niepożądane u dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania, przyjmując następującą konwencję: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ogólne reakcje alergiczne (gorączka, wysypka, świąd, reakcje anafilaktyczne).

Zaburzenia psychiczne

Często: chwiejność emocjonalna

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych z tej grupy, informowano o bardzo rzadkich przypadkach krwotoku do przysadki po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego pacjentom z gruczolakiem przysadki.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha/skurcze brzucha, nudności i wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: trądzik

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: krwawienia, plamienie i wydzielina z pochwy.

Uwaga

Na ogół wystąpienie plamienia z pochwy podczas kontynuacji leczenia (po możliwym krwawieniu z odstawienia w pierwszym miesiącu leczenia) należy oceniać jako objaw przedmiotowy możliwej zbyt małej dawki. Należy wtedy ocenić zahamowanie czynności przysadki przy pomocy testu stymulacji LH-RH.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia

Obserwacje po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania tego lub innych produktów leczniczych zawierających octan leuproreliny podano poniżej. Należy w tym miejscu podkreślić, że octan leuproreliny stosowany jest w wielu wskazaniach, dlatego istnieje wiele populacji pacjentów stosujących ten produkt. W związku z tym niektórych z wymienionych niżej działań niepożądanych nie stwierdza się u wszystkich pacjentów, a dla większości z nich nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego.

Układ/narząd	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła, zapalenie płuc, zakażenie dróg moczowych, zakażenie
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak skóry
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	Wole, krwotok do przysadki ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Odwodnienie, cukrzyca, zwiększone łaknienie, hipoglikemia, hiperlipidemia (całkowity cholesterol, cholesterol LDL, triglicerydy), hiperfosfatemia, hipoproteinemia
Zaburzenia psychiczne	Depresja, nagłe zmiany nastroju, nerwowość, bezsenność, zaburzenia snu, niepokój, urojenia, zwiększenie libido, myśli samobójcze, próby samobójstwa ³
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, niedoczulica, letarg, neurogenna choroba mięśni, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, przejściowy atak niedokrwienny, omdlenie, utrata świadomości, zaburzenia smaku, udar mózgu, porażenie, ból głowy, drgawki
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, niedowidzenie, niewyraźne widzenie, suchość oczu, zaburzenie oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia słuchu, szumy uszne
Zaburzenia serca	Dławica piersiowa, bradykardia, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego, tachykardia, nagły zgon sercowy
Zaburzenia naczyniowe	Zapalenie żyły, zakrzepica, żylak, obrzęk limfatyczny, niedokrwienie, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, uderzenia gorąca,
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, duszność, krwawienie z nosa, krwioplucie, szmer tarcia opłucnej, zwłóknienie płuc, wysięk opłucnowy, nacieczenie tkanki płucnej, zaburzenie oddechowe, obrzęk błony śluzowej zatok, zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, biegunka, suchość w jamie ustnej, trudności w połykaniu, krwotok z przewodu pokarmowego, zaburzenie żołądkowo-jelitowe, nudności, wrzód trawienny, polip odbytnicy, wymioty, powiększenie obwodu brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby, żółtaczka, ciężkie uszkodzenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki	Zapalenie skóry, suchość skóry, nieprawidłowy wzrost włosów,

podskórnej	łysienie, zaburzenie pigmentacji, świąd, wysypka, zmiana skórna, pokrzywka, wybroczyny, reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, artropatia, ból stawów, ból mięśni, zapalenie pochewki ścięgna, obrzęk okolicy kości skroniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Skurcz pęcherza moczowego, krwimocz, nietrzymanie moczu, częstomocz, niedrożność dróg moczowych, naglące parcie na mocz, zaburzenie dróg moczowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Obrzęk prącia, zaburzenie prącia, ból gruczołu krokowego, zmiany zanikowe jąder, ból jąder, zaburzenie jąder, ból piersi, tkliwość piersi, ginekomastia, krwotok z pochwy, zaburzenie miesiączkowania, krwotok z macicy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, dreszcze, gorączka, ból, obrzęki, pragnienie, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, jałowy ropień w miejscu wstrzyknięcia, krwiak w miejscu wstrzyknięcia, guzek, stan zapalny, zwłóknienie narządów miednicy
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia wapnia we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia potasu we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein o niskiej gęstości we krwi, zmiany w zapisie EKG, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie lub zmniejszenie liczby białych krwinek, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, wydłużenie czasu protrombinowego, szmery serca
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamanie trzonów kręgow

¹ Zgłaszano pojedyncze przypadki reakcji anafilaktycznej.

² Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych z tej grupy, informowano o bardzo rzadkich przypadkach krwotoku do przysadki po rozpoczęciu podawania produktu leczniczego pacjentom z gruczolakiem przysadki.

³ Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o myślach samobójczych i próbach samobójstwa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących skutków ostrego przedawkowania octanu leuproreliny. W badaniach na zwierzętach dawki około 133 razy większe niż dawka zalecana u ludzi powodowały duszność, zmniejszenie aktywności i miejscowe podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku przedawkowania należy dokładnie obserwować pacjenta oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w terapii hormonalnej; hormony i ich pochodne;
kod ATC: L 02 AE 02

Octan leuproreliny, agonista hormonu uwalniającego hormony gonadotropowe (GnRH) silnie hamuje wydzielanie gonadotropin wtedy, gdy podawany jest systematycznie w dawkach leczniczych. Badania przeprowadzone na zwierzętach i u ludzi wskazują, że po początkowej stymulacji, długotrwałe podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie, a następnie zahamowanie wytwarzania steroidów w jajnikach i jądrach. Działanie to ustępuje po odstawieniu leku.

Podawanie octanu leuproreliny powoduje zahamowanie wzrostu niektórych hormonowrażliwych nowotworów (nowotwory gruczołu krokowego u samców szczurów szczepów Nobel i Dunning oraz wywołane przez dimetylobenzantracen - DMBA nowotwory sutka u samic szczurów), a także zmiany zanikowe narządów rodnych u zwierząt.

U ludzi podawanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężeń hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH) we krwi, prowadzące do przemijającego zwiększenia stężeń steroidów płciowych (testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn oraz estronu i estradiolu u kobiet w okresie przedmenopauzalnym).

Systematyczne podawanie octanu leuproreliny powoduje jednak zmniejszenie stężeń hormonu luteinizującego, hormonu folikulotropowego oraz steroidowych hormonów płciowych. U mężczyzn stężenie testosteronu ulega zmniejszeniu do poziomu charakterystycznego dla braku czynności gruczołów płciowych (kastacja lub okres przedpokwitaniowy). U kobiet przed menopauzą poziom estrogenów spada do wartości występujących po menopauzie. Zmiany hormonalne występują w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia zalecanymi dawkami.

Dzieci

U dzieci z przedwczesnym dojrzewaniem płciowym pochodzenia ośrodkowego dochodzi do zwrotnego zmniejszenia wydzielania gonadotropin, z następczym zmniejszeniem wydzielania testosteronu u chłopców oraz estradiolu (E2) u dziewcząt, do poziomu obserwowanego przed okresem dojrzewania. Pozwala to na prawidłowy wzrost oraz rozwój fizyczny i psychiczny. Naturalne dojrzewanie następuje po przywróceniu wydzielania gonadotropin do poziomu charakterystycznego dla okresu pokwitania, po zaprzestaniu leczenia octanem leuproreliny.

Początkowa stymulacja gonad (duży i nagły wyrzut hormonów, ang. *flare-up*) może powodować krwawienie z pochwy u dziewcząt, u których przed rozpoczęciem leczenia już wystąpiła pierwsza miesiączka. Krwawienie z odstawienia może wystąpić na początku leczenia. Krwawienie na ogół ustaje wraz z kontynuacją leczenia.

Wykazać można następujące działanie lecznicze:

- zmniejszenie podstawowych i stymulowanych stężeń gonadotropin do poziomów przedpokwitaniowych,
- zmniejszenie przedwcześnie zwiększonych stężeń hormonów płciowych do stężeń przedpokwitaniowych oraz zatrzymanie przedwczesnego miesiączkowania,
- zahamowanie somatycznego rozwoju pokwitaniowego (stadia dojrzewania płciowego wg skali Tannera),
- poprawa/normalizacja stosunku wieku chronologicznego do wieku kostnego,
- zapobieganie postępującemu przyspieszeniu wieku kostnego,
- zmniejszenie szybkości wzrastania i jej normalizacja,
- zwiększenie ostatecznej wysokości ciała.

Wynikiem leczenia jest zahamowanie patologicznej, przedwczesnej aktywności osi podwzgórze – przysadka – gonady zgodnie z wiekiem przedpokwitaniowym.

W długookresowym badaniu klinicznym dzieci leczonych octanem leuproreliny w dawkach do 15 mg raz w miesiącu przez > 4 lata, po zaprzestaniu leczenia zaobserwowano powtórny rozwój pokwitaniowy. Dalsza obserwacja 20 pacjentek do wieku dorosłego wykazała prawidłowe cykle miesiączkowe u 80% oraz 12 ciąż u 7 z 20 pacjentek, w tym ciążę mnogą u 4 z nich.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Octan leuproreliny jest nieaktywny po podaniu doustnym. Dostępność biologiczna produktu po podaniu podskórnym i domięśniowym jest porównywalna. Po podaniu dawki 7,5 mg całkowita biodostępność wynosi 90%.

Wchłanianie

Po jednorazowym podaniu podskórnym lub domięśniowo octanu leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 3,75 mg i 7,5 mg pacjentom z rakiem prostaty, średnie stężenia octanu leuproreliny w osoczu, oznaczone pod koniec 4. tygodnia wynosiły odpowiednio 0,7 ng/ml i 1,0 ng/ml. Nie stwierdzono kumulacji leku w ustroju.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym średnia objętość dystrybucji leuproreliny po szybkim dożylnym wstrzyknięciu (bolus) zdrowym mężczyznom – ochotnikom wynosiła 27 l. *In vitro* lek wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 43% – 49%.

Metabolizm

U zdrowych mężczyzn po szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) 1 mg leuproreliny średni całkowity klirens leku wynosił 7,6 l/h, a okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji około 3 godziny (model dwukompartamentowy).

Badania na zwierzętach wykazały, że leuprorelina znakowana ¹⁴C ulega rozkładowi na mniejsze, nieczynne peptydy – pentapeptyd (metabolit 1 – M-I), tripeptydy (metabolity 2 i 3 – M-II, M-III) i dipeptyd (metabolit 4 – M-IV), które prawdopodobnie podlegają dalszym przemianom katabolicznym.

Stężenia w osoczu głównego metabolitu (M-I) oznaczone u 5 pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, którym podawano octan leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu osiągnęły maksymalną wartość 2 - 6 godzin po podaniu i stanowiły około 6% maksymalnego stężenia leku

macierzystego. Po tygodniu stężenie tego metabolitu w osoczu stanowiło około 20% średniego stężenia leuproreliny.

Eliminacja

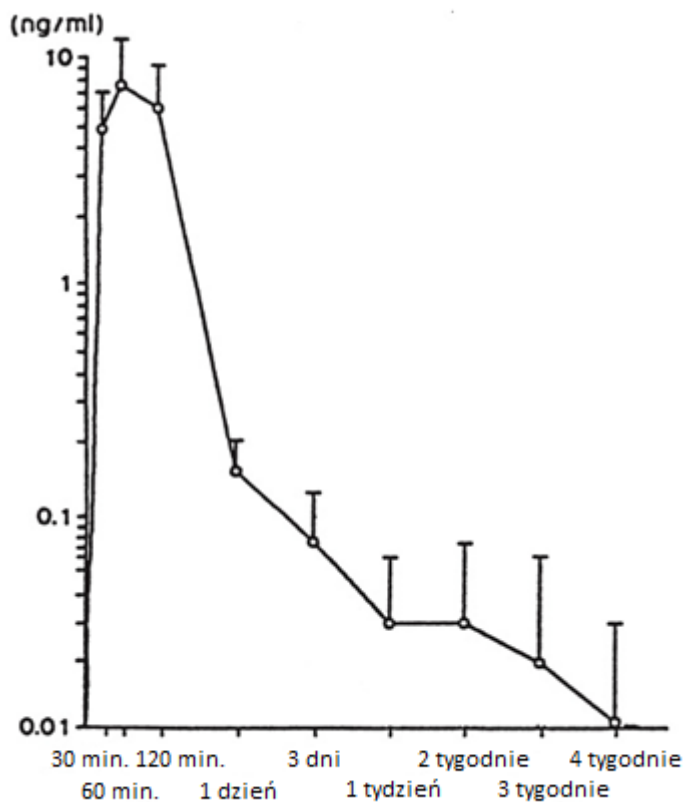
W moczu 3 pacjentów, którym wstrzyknięto jednorazowo octan leuproreliny w postaci zawiesiny do podawania raz w miesiącu (3,75 mg) oznaczano przez 27 dni stężenia związku macierzystego oraz metabolitu M-I i wykazano, że stanowiły one mniej niż 5% podanej dawki.

Specjalne populacje pacjentów

Brak danych dotyczących farmakokinetyki octanu leuproreliny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek.

Dzieci

Rycina 1 przedstawia stężenia leuproreliny w surowicy po pojedynczym podaniu podskórnym octanu leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 µg/kg masy ciała. Maksymalne stężenia w surowicy osiągnięte są sześćdziesiąt minut po podaniu ($7,81 \pm 3,59$ ng/ml). Wartość AUC_{0-672} wynosi $105,78 \pm 52,40$ ng x hr/ml.



Rycina 1: Stężenia leuproreliny w surowicy po pojedynczym podaniu podskórnym octanu leuproreliny w postaci zawiesiny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 30 µg/kg mc. (n=6) (Średnia ± SD).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość

Trwające dwa lata badania rakotwórczości leku przeprowadzono na szczurach i myszach. Po 24 miesiącach, u szczurów zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości występowania łagodnego rozrostu przysadki mózgowej oraz jej łagodnych gruczolaków w przypadkach, gdy octan leuproreliny podawano podskórnie w dużych dawkach dobowych (od 0,6 do 4 mg/kg mc.). Stwierdzono istotne, ale niezwiązane z dawką zwiększenie częstości występowania gruczolaków wyspowo-komórkowych trzustki u samic oraz gruczolaków z komórek śródmiąższowych jądra u samców (największa częstość występowania w grupie otrzymującej małą dawkę). U myszy nie zaobserwowano wywołanych przez octan leuproreliny nowotworów lub nieprawidłowości przysadki po dawce wynoszącej nawet 60 mg/kg mc. podawanej przez dwa lata.

U dorosłych pacjentów, którym podawano octan leuproreliny przez okres do 3 lat w dawce 10 mg/dobę oraz przez 2 lata w dawce 20 mg/dobę nie wykazano zmian przysadki.

Mutagenność

Badania nad ewentualnym działaniem mutagennym octanu leuproreliny przeprowadzono na bakteriach i ssakach. Badania te nie dostarczyły dowodów na wystąpienie działania mutagennego.

Wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Octan leuproreliny może zmniejszyć płodność u mężczyzn i kobiet. Podanie samcom i samicom szczurów octanu leuproreliny w dawce 0,024, 0,24 i 2,4 mg/kg mc. miesięcznie przez 3 miesiące (zaledwie 1/300 szacunkowej miesięcznej dawki u ludzi) spowodowało zanik narządów rozrodczych oraz zahamowanie czynności rozrodczej.

Prowadzone u dorosłych pacjentów badania kliniczne i farmakologiczne octanu leuproreliny i podobnych analogów wykazały całkowitą odwracalność zahamowania płodności po odstawieniu produktu podawanego uprzednio nieprzerwanie przez okres do 24 tygodni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer kwasu DL-mlekowego i glikolowego
Żelatyna
Mannitol

Skład rozpuszczalnika:
Sól sodowa karboksymetylocelulozy
Mannitol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Chronić od światła. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 zestaw

3 zestawy

Skład 1 zestawu: 1 fiolka z mikrosferami, 1 ampułka z rozpuszczalnikiem, 1 zestaw do wstrzykiwań.

Rodzaj opakowania:

Mikrosfery: fiolka ze szkła bezbarwnego z korkiem gumowym, kapsłem aluminiowym i polipropylenową nakładką;

rozsuszczałnik: ampułka ze szkła bezbarwnego;

zestaw do wstrzykiwań (strzykawka jednorazowa, 2 igły jednorazowe, gazik nasączony alkoholem), całość w tekturowym pudełku.

3 zestawy: 3 pojedyncze zestawy, każdy o zawartości jak wyżej, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Zawiesinę przygotować bezpośrednio przed podaniem w następujący sposób:

1. Strzykawką z igłą rozmiar 22 G pobrać z ampułki 1 ml rozpuszczalnika i wstrzyknąć do fiolki z lekiem stosując technikę aseptyczną. Nadmiar rozpuszczalnika wyrzucić.
2. Dokładnie wstrząsać, aż do uzyskania jednorodnej mlecznej zawiesiny.
3. **Natychmiast** po przygotowaniu zawiesinę pobrać z fiolki strzykawką i wstrzykiwać podskórnio lub domięśniowo.

Każdorazowo należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia (skóra brzucha, pośladki, udo).

Produkt nie zawiera środka konserwującego. Zawiesinę należy wyrzucić, jeśli nie zostanie natychmiast podana.

Uwaga. Do przygotowania zawiesiny należy użyć rozpuszczalnika wchodzącego w skład zestawu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Polska Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

6861
R/6861

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 października 1996
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09 września 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2015