

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Lupron<sup>®</sup>, 11,25 mg/mL, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: leuprorelin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 11,25 mg leuprorelin-acetata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Prašak: prašak bele boje.

Rastvarač: bezbojan rastvor.

Rekonstituisana suspenzija: suspenzija bele boje, stajanjem suspenzije formira se beli talog koji se lako resuspenduje mućkanjem.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### *Muškarci*

- Terapija uznapreovalog karcinoma prostate.  
Kao alternativna terapija, može se primeniti u slučajevima kada orhidektomija ili antiandrogena terapija nisu indikovane ili nisu prihvatljive za pacijenta.

##### *Žene*

- Terapija endometrioze kao monoterapija ili kao pomoćna terapija nakon hirurške intervencije.
- Terapija fibroida uterusa. Može se primeniti kao preoperativna terapija pre miomektomije ili histerektomije, ali se takođe može primenjivati i u terapiji žena u perimenopauzi koje odbijaju hiruršku intervenciju.
- Terapija raka dojke kod žena u pre- ili perimenopauzi, ukoliko je hormonska terapija indikovana.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

*Sve indikacije:* Jedna injekcija (11,25 mg leuprorelin-acetata) treba da se primeni jednom na svaka tri meseca kao supkutana ili intramuskularna injekcija pod lekarskim nadzorom.

Trajanje terapije:

*Palijativna terapija uznapreovalog kancera prostate i karcinoma dojke:* jedna injekcija leka Lupron od 11,25 mg treba da se primeni jednom na svaka tri meseca.

U slučaju primene GnRH agonista kod pacijenata obolelih od karcinoma prostate, primena terapije se obično nastavlja i nakon razvoja karcinoma prostate otpornog na kastraciju (engl. *castration-resistant prostate cancer*, CPRC). Preporučuje se razmatranje uputstava prisutnih u relevantnim vodičima.

Trajanje terapije za *endometriozu* iznosi 6 meseci, a za *fibroide uterusa* terapija ne treba da traje duže od 6 meseci.

#### Način primene

Rekonstituisanu injekciju treba primeniti odmah po pripremi, intramuskularno ili supkutano. Mesto primene treba periodično menjati.

Za rekonstituciju se ne sme koristiti nijedan drugi rastvarač. Ovaj lek ne sadrži prezervative, zato ukoliko se ne primeni odmah, suspenziju treba baciti bez obzira na činjenicu da ostaje stabilna 24 časa.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, slične nonapeptide ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- Anafilaktičke reakcije su zabeležene u izolovanim slučajevima.
- Terapija trudnica ili žena koje su zatrudnele tokom terapije. Pre početka terapije, mora se isključiti mogućnost trudnoće. Zbog rizika od oštećenja ploda, tokom terapije treba koristiti nehormonske metode kontracepcije kako bi se sprečilo začeće (videti odeljak 4.4).
- Vaginalno krvarenje nepoznatog porekla.
- Dojenje.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### Svi pacijenti

Terapija se sme davati samo uz adekvatan medicinski nadzor od strane lekara specijaliste sa iskustvom u primeni hormonske terapije.

Terapija leuprorelin-acetatom dovodi do inicijalnog povećanja koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH) u krvi, što dovodi do prolaznog povišenja koncentracije polnih steroidnih hormona (videti odeljak 5.1). Zbog toga može doći do pojačanog ispoljavanja kliničkih znakova i simptoma, dovodeći do privremenog pogoršanja opšteg stanja pacijenta.

##### *Gustina kostiju*

Bilo koja terapija koja indukuje hipoestrogenemiju može dovesti do promene gustine kostiju kod žena, kao i kod muškaraca pri produženom trajanju terapije karcinoma prostate. Smanjenje gustine kostiju može biti reverzibilno kod žena nakon prestanka terapije, dok kod muškaraca nema relevantnih podataka.

##### *Konvulzije*

U postmarketinškom periodu, zabeležene su konvulzije kod pacijenata na terapiji GnRH agonistima, kao što je leuprorelin-acetat. Konvulzije su zabeležene kod pacijenata koji su prethodno imali epileptične napade, epilepsiju, cerebrovaskularne poremećaje, anomalije ili tumore centralnog nervnog sistema, kao i kod pacijenata koji su istovremeno bili na terapiji koja je povezana sa pojavom konvulzija, tj. koji su uzimali bupropion i selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI). Konvulzije su zabeležene i kod pacijenata koji nisu imali nijedno od prethodno navedenih stanja.

Postoji i povećan rizik od pojave depresije (koja može biti i teška) kod pacijenata koji su bili na terapiji GnRH agonistima, kao što je leuprorelin. Ukoliko se pojave simptomi, pacijente treba obavestiti i adekvatno lečiti.

## Muškarci

### *Karcinom prostate*

U prvih par nedelja primene se u izolovanim slučajevima može javiti prolazno pogoršanje kliničkih simptoma ili se mogu razviti novi znakovi i simptomi karcinoma prostate zbog privremenog povišenja koncentracije testosterona do 50%. Mali broj pacijenata može imati privremeno pojačanje bola u kostima, što se može lečiti simptomatski. Zabeleženi su izolovani slučajevi uretralne opstrukcije i kompresije kičmene moždine, što može dovesti do paralize sa komplikacijama sa smrtnim ishodom ili bez njih. Stanje pacijenata kod kojih je došlo do metastaza na kičmenoj moždini sa opstrukcijom urinarnog trakta ili bez nje, mora se pažljivo pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije.

Kod muškaraca na terapiji GnRH agonistima zabeležene su visoke koncentracije glukoze u krvi kao i povećan rizik od razvoja dijabetesa. Visoke koncentracije glukoze u krvi mogu rezultovati razvojem dijabetes melitusa ili pogoršanja kontrole glikemije kod pacijenata koji već boluju od dijabetesa. Kod pacijenata koji su na terapiji GnRH agonistima, vrednosti koncentracije glukoze u krvi i/ili glikoziliranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>) se moraju redovno kontrolisati i korigovati u skladu sa trenutno važećim smernicama za terapiju hiperglikemije ili dijabetesa.

Tokom terapije GnRH agonistima kod muškaraca, zabeležen je povećan rizik od nastanka infarkta miokarda, iznenadne srčane smrti i moždanog udara. Na osnovu zabeleženih odnosa verovatnoće, rizik je naizgled nizak, i potrebno ga je pažljivo razmotriti, zajedno sa faktorima kardiovaskularnog rizika prilikom propisivanja terapije kod pacijenata sa karcinomom prostate. Pacijente na terapiji GnRH agonistima treba pažljivo pratiti na pojavu znakova i simptoma koji ukazuju na razvoj kardiovaskularnih bolesti i zbrinuti u skladu sa trenutnom kliničkom praksom.

Antiandrogena terapija može izazvati produženje QT intervala. Lekari treba da procene da li koristi primene leka Lupron prevazilaze potencijalne rizike uključujući mogućnost pojave *torsade de pointes*, kod pacijenata kod kojih je u anamnezi zabeleženo produženje QT intervala ili onih kod kojih postoji rizik za produženje QT intervala, kao i kod pacijenata koji istovremeno primenjuju lekove koji mogu dovesti do produženja QT intervala (videti odeljak 4.5).

### *Laboratorijska ispitivanja*

Klinički odgovor na terapiju može se pratiti merenjem koncentracija testosterona i specifičnog antigena prostate (PSA) u redovnim intervalima. Kod velikog broja pacijenata, koncentracije testosterona se povećavaju iznad početnih vrednosti tokom prve nedelje, a onda opadaju do početnih vrednosti ili niže do kraja druge nedelje terapije. Vrednosti testosterona odgovarajuće za postizanje hemijske kastracije (0,25 nanograma/mL) postižu se davanjem leka u periodu od 2 do 4 nedelje, a primenom depo injekcija leka Lupron u odgovarajućem vremenskom periodu, ova koncentracija testosterona se održava tokom ukupnog trajanja terapije.

## Žene

### *Endometriza/fibroidi uterusa*

Tokom početne faze terapije, koncentracije polnih hormona se mogu prolazno povećati iznad početnih vrednosti, što je indukovano fiziološkim dejstvom leka. Zbog toga se klinički znaci i simptomi mogu pojačati u prvim danima terapije, međutim, oni spontano prolaze kontinuiranom primenom terapije. Uprkos tome, zabeležena su ozbiljna vaginalna krvarenja koja zahtevaju medicinske ili hirurške intervencije tokom kontinuirane terapije fibroida uterusa.

### *Trudnoća*

Bezbednost primene leuprorelin-acetata u trudnoći nije potvrđena. Pre početka lečenja, trudnoća se mora isključiti. Leuprorelin-acetat nije hormonska kontracepcija. Ukoliko je kontracepcija potrebna, treba razmotriti primenu drugih nehormonskih metoda kontracepcije.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije interakcija sa depo injekcijama leka Lupron. Budući da je leuprorelin-acetat peptid koji se prema rezultatima određenih studija primarno metabolize putem peptidaza, a ne putem citohrom P-450 enzima, a samo oko 46% leka se vezuje za proteine plazme, ne očekuje se da će doći do farmakokinetičkih interakcija sa drugim lekovima.

S obzirom na to da antiandrogena terapija može izazvati produženje QT intervala, potrebno je pažljivo razmotriti istovremenu primenu leka Lupron sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval ili sa lekovima koji mogu dovesti do pojave *torsade de pointes*, kao što su npr. antiaritmiци klase IA (kao što su hinidin, dizopiramid) ili klase III (kao što su amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. (videti odeljak 4.4).

##### *Dejstvo na rezultate laboratorijskih testova*

Kod žena, primena depo oblika leuprorelin-acetata dovodi do supresije hipofizno-gonadnog sistema. Fiziološke funkcije obično se vraćaju na normalne vrednosti u roku od 3 meseca od prestanka terapije. Zato, dijagnostički testovi hipofizno-gonadotropnih i gonadnih funkcija mogu da daju lažne rezultate tokom lečenja i do tri meseca po prekidu terapije usled supresije hipofizno-gonadnog sistema lekom Lupron.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Upotreba leuprorelin-acetata je kontraindikovana kod trudnica, kao i kod pacijentkinja koje mogu da zatrudne tokom lečenja ovim lekom. Prilikom pojedinačne primene jednomesečne depo formulacije leka kod kunića u ispitivanim dozama od 0,00024; 0,0024 i 0,024 mg/kg (približno 1/300 do 1/3 najviše doze kod ljudi) šestog dana nakon začeća, uočeno je dozno-zavisno povećanje broja pojava značajnih oštećenja ploda. Slične studije sprovedene na pacovima nisu ukazale na povećanje broja malformacija ploda. Međutim, češće je dolazilo do gubitka ploda, a masa ploda je bila niža tokom primene dve veće doze leuprorelin-acetata kod kunića, kao i u slučaju primene najveće doze kod pacova. Uticaj na smrt fetusa prirodna je posledica promena u koncentraciji hormona indukovanih lekom. Zato, ukoliko se lek uzima u trudnoći, može doći do spontanog pobačaja.

##### Dojenje

Nije poznato da li se leuprorelin-acetat ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko dojilja. Primena leka Lupron je kontraindikovana tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema podataka koji bi ukazivali da lek Lupron ima loš uticaj na sposobnost reagovanja.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva navedena u nastavku teksta povezuju se sa farmakološkim efektima leuprorelin-acetata na sintezu steroida:

##### Muškarci

*Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe):* rekrudescencija tumora prostate, pogoršanje kancera prostate.

*Poremećaji metabolizma i ishrane:* povećanje ili smanjenje telesne mase.

*Psihijatrijski poremećaji:* gubitak ili smanjenje libida, povećanje libida, nagle promene raspoloženja, depresija.

Učestalost: dugoročna upotreba: često,  
kratkoročna upotreba: povremeno.  
(Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na veću učestalost pojave kod određenih lekova i indikacija.)

*Poremećaji nervnog sistema:* glavobolja, slabost mišića.

*Vaskularni poremećaji:* vazodilatacija, napadi crvenila praćeni osećajem vrućine, hipotenzija, ortostatska hipotenzija.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* suvoća kože, hiperhidroza, osip, urtikarija, abnormalan rast dlake, poremećaji kose, noćno znojenje, hipotrihoza, poremećaji pigmentacije, hladan znoj, hirzutizam.

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:* ginekomastija, osetljivost dojki, erektilna disfunkcija, bol u testisima, oticanje dojki, bol u dojkama, bol u prostati, oticanje penisa, poremećaji penisa, atrofija testisa.

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:* suvoća sluzokože.

*Ispitivanja:* Povišena koncentracija PSA, smanjenje gustine kostiju.

*Dugoročna izloženost (6 do 12 meseci):* dijabetes melitus, smanjena tolerancija na glukozu, povišena koncentracija ukupnog i LDL-holesterola, hipertrigliceridemija, pojava ili pogoršanje osteoporoze.

## Žene

*Poremećaji metabolizma i ishrane:* povećanje ili smanjenje telesne mase.

*Psijatrijski poremećaji:* gubitak ili smanjenje libida, povećanje libida, emocionalna nestabilnost, nagle promene raspoloženja, depresija.

Učestalost: dugoročna upotreba: često;  
kratkoročna upotreba: povremeno.  
(Podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na veću verovatnoću pojave kod određenih lekova i indikacija.)

*Poremećaji nervnog sistema:* glavobolja.

*Vaskularni poremećaji:* napadi crvenila praćeni osećajem vrućine, vazodilatacija, hipotenzija.

*Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* akne, seboreja, suvoća kože, urtikarija, abnormalan miris kože, hiperhidroza, poremećaji rasta dlake, hirzutizam, poremećaji kose, ekcem, poremećaji noktiju, noćno znojenje.

*Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki:* vaginalno krvarenje, dismenoreja, abnormalna menstruacija, uvećanje dojki, oticanje dojki, atrofija dojki, genitalni sekret, vaginalni sekret, galaktoreja, bol u dojkama, metroragija, simptomi menopauze, dispareunija, poremećaji uterusa, vaginitis, menorigija.

*Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:* osećaj vreline, iritabilnost.

*Ispitivanja:* smanjenje gustine kostiju.

*Dugoročna izloženost (6 do 12 meseci):* dijabetes melitus, smanjena tolerancija na glukozu, povišena koncentracija ukupnog i LDL holesterola, hipertrigliceridemija, pojava ili pogoršanje osteoporoze.

### Klinički i postmarketinški podaci o neželjenim dejstvima:

U nastavku teksta predstavljene su neželjene reakcije zabeležene u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja leka Lupron. Neželjene reakcije su grupisane po grupama pacijenata (muškarci ili žene).

## Muškarci:

### Karcinom prostate

Kod većine pacijenata, koncentracije testosterona povećavaju se iznad početne vrednosti tokom prve nedelje, a onda se smanjuju do početne koncentracije ili niže do kraja druge nedelje terapije.

Moguće pogoršanje znakova i simptoma tokom prvih nekoliko nedelja terapije mora se imati u vidu kod pacijenata sa verterbralnim metastazama i/ili opstrukcijama urinarnog trakta ili hematurijom. U slučaju progresije, ovo može dovesti do neuroloških problema, uključujući prolaznu slabost i/ili paresteziju donjih ekstremiteta, kao i pogoršanje simptoma urinarnog trakta (videti odeljak 4.4).

U Tabeli 1 su prikazane sve neželjene reakcije sa leuprorelinom zabeležene u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja kod pacijenata sa karcinomom prostate: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti-nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

**Tabela 1**

11,25 mg (studija EC001, EC002, n=181)			Postmarketinški podaci
Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija	Često	Nepoznato
	Bronhitis	Često	Nepoznato
	Infekcije urinarnog trakta	Povremeno	Nepoznato
	Inficirane ciste	Povremeno	Nepoznato
	Virusne infekcije	Povremeno	Nepoznato
	Kandidijaza	Povremeno	Nepoznato
	Sepsa	Povremeno	Nepoznato
	Faringitis		Nepoznato
Pneumonija		Nepoznato	
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Pseudolimfom	Povremeno	Nepoznato
	Kancer kože		Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija	Često	Nepoznato
	Eozinofilija	Povremeno	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost	Povremeno	Nepoznato
	Anafilaktička reakcija		Nepoznato
Endokrini poremećaji	Gušavost		Nepoznato
	Apopleksija hipofize		Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija	Često	Nepoznato
	Dijabetes melitus		Nepoznato
	Pojačan apetit		Nepoznato
	Hiperglikemija	Povremeno	Nepoznato
	Hipoglikemija	Povremeno	Nepoznato
	Dehidracija	Povremeno	Nepoznato
	Hiperlipidemija		Nepoznato
	Hiperfosfatemija		Nepoznato
	Hipoproteinemija		Nepoznato
	Neuobičajeno povećanje telesne mase	Veoma često	Nepoznato
	Neuobičajeno smanjenje telesne mase	Često	Nepoznato

11,25 mg (studija EC001, EC002, n=181)			Postmarketinški podaci
Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost	Učestalost
Psihijatrijski poremećaji	Nagle promene raspoloženja Nervoza Smanjenje libida Povećanje libida Insomnija Poremećaj sna Depresija Anksioznost Deluzije Suicidalne ideacije Pokušaj samoubistva	Veoma često  Često  Često	Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica Glavobolja Parestezija Letargija Somnolenca Poremećaj pamćenja Disgeuzija Hipoestezija Sinkopa Tremor Parcijalni epileptični napadi Periferna neuropatija Cerebrovaskularni insult Gubitak svesti Tranzitorni ishemijski atak Paraliza Neuromiopatija Konvulzije	Povremeno Često Često  Povremeno   Povremeno Povremeno	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Poremećaji oka	Zamućen vid Problemi sa očima Poremećaj vida Ambliopija Suvoća oka		Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus Gubitak sluha		Nepoznato Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Kongestivna srčana insuficijencija Aritmija Infarkt miokarda Angina pectoris Tahikardija Srčana insuficijencija Bradikardija Iznenadna srčana smrt Atrioventrikularni blok	Povremeno   Povremeno Povremeno Povremeno  Povremeno	Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato

11,25 mg (studija EC001, EC002, n=181)			Postmarketinški podaci
Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost	Učestalost
Vaskularni poremećaji	Napadi crvenila praćeni osećajem vrućine Limfedem Hipertenzija Tromboflebitis Flebitis Tromboza Aneurizma Cirkulatorni kolaps Crvenilo lica Hematom Hipotenzija Varikoziteti vena	Veoma često  Često Često Često  Povremeno Povremeno Povremeno Povremeno	Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Pleuralni tarež Pulmonalna fibroza Epistaksa Dispneja Hemoptiza Kašalj Astma Hronična opstruktivna bolest pluća Pleuralna efuzija Plućni infiltrat Teškoće sa disanjem Kongestija sinusa Plućna embolija Intersticijalna bolest pluća	   Često  Povremeno Često Povremeno	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija Mučnina Povraćanje Gastritis Gastrointestinalno krvarenje Abdominalna distenzija Dijareja Disfagija Suvoća usta Duodenalni ulkus Gastrointestinalni poremećaji Peptični ulkus Rektalni polipi	Često Često  Povremeno	Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaj funkcije jetre Hepatička holestaza Hepatocelularno oštećenje Teška oštećenja jetre Žutica	Povremeno Povremeno	Nepoznato  Nepoznato Nepoznato



11,25 mg (studija EC001, EC002, n=181)			Postmarketinški podaci
Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost	Učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija Ekhimoza Osip Suvoća kože Fotosenzitivnost Urtikarija Hiperhidroza Dermatitis Poremećaj rasta kose Pruritus Poremećaji pigmentacije Lezije na koži	Povremeno  Povremeno Povremeno  Veoma često  Često	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u kostima Mijalgija Oticanje kostiju Artropatija Artralgija Bol u leđima Slabost mišića Bol u ekstremitetima Spazam mišića Ankilozirajući spondilitis Tenosinovitis	Veoma često Povremeno  Često Često Često Često Povremeno	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato    Nepoznato Nepoznato
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Urinarna inkontinencija Dizurija Polakiurija Potreba za urgentnim mokrenjem Hematurija Noćno mokrenje Urinarna retencija Problemi sa mokrenjem Spazam mokraćne bešike Poremećaji urinarnog trakta Opstrukcija urinarnog trakta	Povremeno Često Povremeno  Često Veoma često Povremeno Povremeno	Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato   Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Ginekomastija Osetljivost dojki Erektilna disfunkcija Atrofija testisa Bol u testisima Bol u dojkama Poremećaji testisa Oticanje penisa Disfunkcija penisa Bol u prostati	Često  Veoma često   Veoma često	Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato

11,25 mg (studija EC001, EC002, n=181)			Postmarketinški podaci
Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost	Učestalost
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bol	Često	Nepoznato
	Bol u grudima	Povremeno	
	Edem		Nepoznato
	Periferni edem	Često	
	Gravitacioni edem	Povremeno	
	Edem na mestu primene	Često	
	Suvoća sluzokože	Povremeno	
	Astenija	Često	Nepoznato
	Zamor	Veoma često	
	Visoka telesna temperatura		Nepoznato
	Reakcija na mestu primene	Veoma često	Nepoznato
	Zapaljenje na mestu primene		Nepoznato
	Edem na mestu primene	Često	
	Bol na mestu primene	Često	Nepoznato
	Induracija na mestu primene		Nepoznato
	Sterilni apsces na mestu primene		Nepoznato
	Hematom na mestu primene		Nepoznato
	Drhtavica		Nepoznato
	Noduli		Nepoznato
	Žeđ		Nepoznato
	Opšta slabost	Povremeno	
	Gripozno stanje	Često	
	Poremećaji hoda	Povremeno	
Zapaljenje		Nepoznato	
Fibroza karlice		Nepoznato	

11,25 mg (studija EC001, EC002, n=181)			Postmarketinški podaci
Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo	Učestalost	Učestalost
Ispitivanja	Povišena koncentracija uree u krvi		Nepoznato
	Povišena koncentracija mokraćne kiseline u krvi		Nepoznato
	Povišena koncentracija kreatinina u krvi		Nepoznato
	Povećana brzina sedimentacije eritrocita	Povremeno	
	Hiperkalcemija		Nepoznato
	Povišene vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Često	
	Povišene vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi	Često	
	Povišene vrednosti PSA	Često	
	Povišene vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)	Često	
	Povišene vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST)	Često	
	Povišene vrednosti gamaglutamil-transferaze	Često	
	Abnormalni EKG	Često	Nepoznato
	Znaci ishemije miokarda na EKG		Nepoznato
	Povišene vrednosti testosterona u krvi	Povremeno	
	Abnormalne vrednosti testova funkcije jetre		Nepoznato
	Trombocitopenija		Nepoznato
	Hipokalemija		Nepoznato
	Leukocitoza		Nepoznato
	Leukopenija		Nepoznato
	Produženo protrombinsko vreme		Nepoznato
Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme		Nepoznato	
Šum na srcu		Nepoznato	
Povišene vrednosti LDL		Nepoznato	
Hipertrigliceridemija		Nepoznato	
Hiperbilirubinemija		Nepoznato	
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Fraktura	Povremeno	
	Fraktura kičmenog stuba		Nepoznato
	Povreda glave	Povremeno	
	Pad	Povremeno	
	Blokiranje uređaja	Povremeno	
Hirurške i medicinske procedure	Ekscizija tumora	Povremeno	
	Transuretralna resekcija mokraćne bežike	Povremeno	
	Litotripsija	Povremeno	

## Žene:

U Tabeli 2 su prikazane sve neželjene reakcije sa leuprorelinom zabeležene u kliničkim studijama i tokom postmarketinškog praćenja kod pacijentkinja sa endometriozom, fibroidima uterusa ili kancerom dojke: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznate učestalosti-nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

### Promene u gustini kostiju

U kontrolisanoj studiji, pacijenti sa endometriozom (šest meseci terapije) ili sa fibroidima uterusa (tri meseca terapije) lečeni su injekcijama leka Lupron u dozi od 3,75 mg. Kod pacijentkinja sa endometriozom, gustina kičmenog stuba merena dvostrukom aporpciometrijom X-zraka (engl. *Dual Energy X-ray Absorptiometry*, DEXA) smanjena je u proseku za 3,9% nakon šestog meseca u poređenju sa vrednostima pre terapije. Ponovna procena 6 i 12 meseci po prekidu terapije otkrila je da se gustina kostiju vratila na vrednosti pre terapije uz toleranciju od  $\pm 2\%$ . Kod pacijentkinja sa fibroidima uterusa, gustina vertebralne trabekularne kosti ocenjena kvantitativnom digitalnom radiografijom (engl. *Quantitative Digital Radiography*, QDR) smanjena je u proseku za 2,7% u poređenju sa početnim vrednostima. Šest meseci nakon prekida terapije primećen je trend oporavka.

**Tabela 2**

		<b>Endometrioza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusa (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinški podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	Infekcije	Povremeno			Nepoznato
	Rinitis		Povremeno	Povremeno	
	Infekcije gornjih disajnih puteva				
	Pijelonefritis	Povremeno			
	Furunkul	Povremeno			Nepoznato
	Infekcije urinarnog trakta			Povremeno	
	Vulvovaginalna kandidijaza			Povremeno	
Grip					Nepoznato
Faringitis					Nepoznato
Zapaljenje pluća					
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Kancer kože				Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Leukopenija Anemija			Povremeno	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema	Anafilaktička reakcija				Nepoznato

		<b>Endometrioza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusa (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinški podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Endokrini poremećaji	Gušavost Apopleksija hipofize				Nepoznato Nepoznato
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Dijabetes melitus Povećan apetit Smanjen apetit Hipoglikemija Dehidracija Hiperlipidemija Hiperholesterolemija Hiperfosfatemija Hipoproteinemija Neuobičajeno uvećanje telesne mase Neuobičajeno smanjenje telesne mase	Povremeno  Povremeno  Često  Veoma često Često	  Povremeno   Često Često	Povremeno  Veoma često Često  Veoma često Veoma često	Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	Emocionalna nestabilnost Nagle promene raspoloženja Poremećaj ličnosti Nervoza Smanjenje libida Povećanje libida Insomnija Poremećaj sna Depresija Depresija major Anksioznost Deluzije Abnormalne misli Stanje konfuzije Euforija Neprijateljstvo Apatija Nervoza/anksioznost Suicidalne ideacije Pokušaj samoubistva	Veoma često  Povremeno Veoma često Veoma često  Veoma često  Veoma često Često Često Povremeno Povremeno Često Povremeno Često Povremeno Veoma često	Često  Često Često  Često  Često  Povremeno	  Veoma često  Veoma često  Veoma često Često Veoma često	Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato

		<b>Endometriozna (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusu (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinjski podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Veoma često	Često	Veoma često	Nepoznato
	Posturalna vrtoglavica			Često	
	Glavobolja	Veoma često	Veoma često	Veoma često	Nepoznato
	Parestezija	Često	Često	Često	Nepoznato
	Letargija				Nepoznato
	Somnolenca	Povremeno		Često	
	Poremećaji pamćenja			Često	Nepoznato
	Amnezija	Povremeno			
	Disgeuzija		Povremeno		Nepoznato
	Hipoestezija			Često	Nepoznato
	Sinkopa	Povremeno			Nepoznato
	Migrena	Često	Povremeno		
	Hipertenzija	Često	Često		
	Ataksija	Povremeno			
	Tremor			Često	
	Periferna neuropatija				Nepoznato
	Cerebrovaskularni insult				Nepoznato
	Gubitak svesti				Nepoznato
	Tranzitorni ishemijski atak				Nepoznato
Paraliza				Nepoznato	
Neuromiopatija				Nepoznato	
Konvulzije				Nepoznato	
Poremećaji oka	Zamućen vid				Nepoznato
	Problemi sa očima	Povremeno			Nepoznato
	Poremećaj vida	Često			Nepoznato
	Ambliopija	Često			Nepoznato
	Bol u oku	Povremeno			
	Konjunktivitis		Povremeno	Često	
Suvoća oka				Nepoznato	
Poremećaji uha i labirinta	Vertigo	Često			
	Gluvoća			Često	
	Lokomotorno oboljenje			Često	
	Oticanje uha				
	Tinitus			Često	Nepoznato
	Poremećaj sluha				Nepoznato
Kardiološki poremećaji	Kongestivna srčana insuficijencija				Nepoznato
	Aritmija				Nepoznato
	Infarkt miokarda				Nepoznato
	Angina pectoris				Nepoznato
	Tahikardija	Povremeno	Povremeno		Nepoznato
	Palpitacije	Često		Često	
	Bradikardija				Nepoznato

		<b>Endometrioza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusa (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinški podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Vaskularni poremećaji	Napadi crvenila praćeni osećajem vrućine Vazodilatacija Limfedem Hipertenzija Flebitis Tromboza Hipotenzija Varikoza vena	Veoma često	Veoma često	Veoma često	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Plućni šum Pulmonalna fibroza Epistaksa Dispneja Hemoptiza Disfonija Pojačano lučenje pljuvačke Kašalj Pleuralna efuzija Plućni infiltrat Teškoće sa disanjem Kongestija sinusa Plućni embolizam Intersticijalna bolest pluća	Povremeno  Povremeno		Često Često  Često Često	Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato  Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato Nepoznato

		<b>Endometrioza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusa (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinški podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Gastrointestinalni poremećaji	Konstipacija	Često	Povremeno	Često	Nepoznato
	Mučnina	Veoma često	Često	Veoma često	Nepoznato
	Povraćanje		Povremeno	Često	Nepoznato
	Mučnina i povraćanje	Često	Povremeno		Nepoznato
	Gastrointestinalno krvarenje				Nepoznato
	Abdominalna distenzija	Povremeno		Često	Nepoznato
	Dijareja	Često	Često	Često	Nepoznato
	Disfagija			Često	Nepoznato
	Gingivitis			Često	
	Dispepsija	Povremeno			
	Flatulencija	Povremeno	Često		
	Gastritis	Povremeno		Često	
	Krvarenje desni	Povremeno			
	Suvoća usta	Često	Povremeno		Nepoznato
	Abdominalni bol	Često	Često		
	Bol u gornjem abdomenu			Često	
	Bol u donjem abdomenu			Često	
	Stomatitis			Često	
	Osećaj mučnine (gađenje)			Često	
	Duodenalni ulkus				Nepoznato
Gastrointestinalni problemi				Nepoznato	
Peptični ulkus				Nepoznato	
Rektalni polipi				Nepoznato	
Hepatobilijarni poremećaji	Osetljivost jetre	Povremeno			
	Abnormalna funkcija jetre			Često	Nepoznato
	Teška hepatička insuficijencija				Nepoznato
	Steatoza jetre			Često	
	Žutica				Nepoznato



		<b>Endometrijoza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusu (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinjski podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem	Često		Često	Nepoznato
	Alopecija	Često		Često	Nepoznato
	Ekhimoza	Često		Često	Nepoznato
	Akne	Veoma često		Često	Nepoznato
	Seboreja	Često		Često	Nepoznato
	Osip	Često	Često	Često	Nepoznato
	Makulopapularni osip	Povremeno		Često	Nepoznato
	Suvoća kože	Često	Često		Nepoznato
	Fotosenzitivnost	Povremeno			Nepoznato
	Urtikarija				Nepoznato
	Neuobičajeni miris kože		Povremeno		
	Hiperhidroza	Često	Često	Veoma često	
	Dermatitis				Nepoznato
	Abnormalni rast kose				Nepoznato
	Hirzutizam	Često	Povremeno		
	Abnormalnosti kose	Povremeno			
	Ekcem			Često	
	Pruritus				Nepoznato
	Poremećaj noktiju			Povremeno	
	Promena boje kože			Povremeno	
Bulozni dermatitis			Povremeno		
Poremećaji pigmentacije				Nepoznato	
Lezije na koži				Nepoznato	
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u kostima	Povremeno	Povremeno	Često	Nepoznato
	Mijalgija				Nepoznato
	Oticanje kostiju				Nepoznato
	Artropatija	Često	Često		Nepoznato
	Artralgija	Često	Često	Veoma često	Nepoznato
	Bol u leđima	Često	Često	Veoma često	Nepoznato
	Osteoartritis			Često	
	Artritis	Povremeno			
	Ukočenost vrata	Često			
	Bol u vratu	Često		Često	
	Slabost u mišićima			Često	
	Ukočenost kosti i mišića			Često	
	Trzanje mišića			Često	
	Ankilozirajući spondilitis				Nepoznato
	Tenosinovitis				Nepoznato

		<b>Endometrioza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusa (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinški podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Urinarna inkontinencija	Povremeno			Nepoznato
	Dizurija	Često			Nepoznato
	Polakiurija	Povremeno		Često	Nepoznato
	Urgentno mokrenje				Nepoznato
	Hematurija				Nepoznato
	Spazam mokraćne bešike				Nepoznato
	Poremećaji urinarnog trakta				Nepoznato
Opstrukcija urinarnog trakta				Nepoznato	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Osetljivost dojki				Nepoznato
	Vaginalno krvarenje				Nepoznato
	Poremećaji menstruacije		Povremeno		Nepoznato
	Uvećanje dojki	Povremeno			
	Oticanje dojki	Povremeno			
	Atrofija dojki	Često			
	Genitalni sekret	Često			
	Vaginalni sekret				Često
	Galaktoreja	Povremeno			
	Bol u dojkama	Često	Često		Često
	Bol u karlici	Često	Povremeno		Često
	Metroragija		Povremeno		Često
	Simptomi menopauze				Često
Vulvovaginitis	Veoma često	Veoma često		Često	
Menoragija		Povremeno			

		<b>Endometrioza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)</b>	<b>Fibroidi uterusa (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)</b>	<b>Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)</b>	<b>Postmarke tinški podaci</b>
<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Neželjena dejstva</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Učestalost</b>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bol	Često	Često		Nepoznato
	Bol u grudima	Često	Povremeno	Često	
	Edem	Često	Povremeno	Često	Nepoznato
	Periferni edem	Često	Često	Često	
	Edem lica	Povremeno			
	Generalizovani edem	Povremeno			
	Astenija	Često	Često	Veoma često	Nepoznato
	Zamor			Često	
	Groznica			Često	Nepoznato
	Reakcija na mestu primene	Povremeno		Često	Nepoznato
	Zapaljenje na mestu primene				Nepoznato
	Oticanje na mestu primene	Povremeno	Povremeno		
	Bol na mestu primene	Često	Često	Veoma često	Nepoznato
	Induracija na mestu primene			Veoma često	Nepoznato
	Pruritus na mestu primene			Često	
	Eritem na mestu primene			Često	
	Sterilni apsces na mestu primene				Nepoznato
	Hematom na mestu primene				Nepoznato
	Drhtavica	Često	Često		Nepoznato
	Knedla u grlu				Nepoznato
	Hipersenzitivnost na mestu primene	Povremeno			
	Žeđ	Često			Nepoznato
Opšte pogoršanje fizičkog zdravlja				Veoma često	
Osećaj vreline				Veoma često	
Iritabilnost				Često	
Opšta slabost				Često	
Pogoršanje stanja			Povremeno		
Zapaljenje				Nepoznato	
Fibroza karlice				Nepoznato	

		Endometrioza (3,75, 11,25 mg: M86-031, M86-039, n=166)	Fibroidi uterusa (3,75, 11,25 mg: M86-034, M86- 049, M86-062, M90-411, n=167)	Kancer dojke (11,25 mg: CPH-101, B02/EC008, n=365)	Postmarke tinški podaci
Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost	Učestalost	Učestalost	Učestalost
Ispitivanja	Povišene koncentracije uree u krvi Povišene koncentracije mokraćne kiseline u krvi Povišene koncentracije kreatinina u krvi Povišene koncentracije kalcijuma u krvi Visoka telesna temperatura Pozitivni testovi na okultno krvarenje Abnormalni EKG Znaci ishemije miokarda na EKG-u Abnormalni rezultati testova funkcije jetre Trombocitopenija Hipokalemija Leukocitoza Leukopenija Produženo protrombinsko vreme Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme Abnormalni rezultati laboratorijskih ispitivanja Šum na srcu Povišene koncentracije LDL holesterola Hipertrigliceridemija Hiperbilirubinemija		Često           Povremeno	Povremeno  Često	Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato  Nepoznato
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije povezane s intervencijama	Bol povezan s intervencijom Frakture kičmenog stuba			Često	Nepoznato

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Nema kliničkog iskustva sa slučajevima predoziranja leuprorelin-acetatom. U studijama na životinjama, doze koje su približno 133 puta veće od preporučenih doza za ljude izazvale su dispneju, smanjenje aktivnosti i lokalnu iritaciju na mestu primene. U slučaju predoziranja, pacijenta treba držati pod strogim nadzorom, a terapija treba da bude simptomatska i suportivna.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** endokrinološka terapija; analozi hormona koji oslobađaju gonadotropin

**ATC šifra:** L02AE02

Leuprorelin-acetat je GnRH agonist, koji pri kontinuiranoj primeni u terapijskim dozama deluje kao efikasan inhibitor lučenja gonadotropina. Eksperimenti na životinjama i studije na ispitanicima pokazali su da, nakon početne stimulacije, dugotrajna primena leuprorelin-acetata dovodi do supresije sinteze steroida u jajnicima i testisima. Ovo dejstvo je reverzibilno po prekidu terapije.

Primena leuprorelin-acetata je dovela do inhibicije rasta određenih hormon-zavisnih tumora (tumori prostate kod muških pacova sojeva Nobel i Dunning i DMBA-indukovanih tumora dojke kod ženki pacova), a indukovala je i atrofiju reproduktivnih organa.

Kod ljudi, primena leuprorelin-acetata dovodi do početnog povećanja koncentracije cirkulišućeg luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulostimulirajućeg hormona (FSH), što dovodi do prolaznog povećanja koncentracije gonadnih steroida (testosterona i dihidrotestosterona kod muškaraca i estrona i estradiola kod premenopausalnih žena).

Međutim, kontinuirana terapija leuprorelin-acetatom dovodi do smanjenja koncentracije LH i FSH. Kod muškaraca, koncentracija testosterona opada do kastracionih ili prepubertetskih vrednosti. Kod žena u premenopauzi, koncentracije estrogena opadaju do postmenopausalnih vrednosti. Do ovih hormonskih promena dolazi u roku od mesec dana od početka terapije preporučenim dozama.

U kliničkim studijama kod ispitanika sa metastatskim kancerom prostate otpornim na kastraciju, uključivanje u terapiju inhibitora androgenih hormona (abirateron-acetat i enzalutamid), taksana (docetaksel i kabazitaksel) i radiofarmaceutika Ra-223 pored GnRH agonista se pokazalo korisnim.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Leuprorelin-acetat nije aktivan *ako se primeni oralno*. Bioraspoloživost nakon supkutane primene slična je kao i nakon intramuskularne primene.

## Resorpcija

Nakon primene jedne doze od 11,25 mg leka Lupron, zabeležen je nagli rast koncentracije leuprorelin-acetata. Najviša vrednost koncentracije leuprorelin-acetata u plazmi zabeležena je ( $21,82 \pm 11,24$  nanograma/mL) nakon 3 sata od primene injekcije. Ravnotežno stanje koncentracije leuprorelin-acetata postiže se nakon 7-14 dana nakon primene injekcije. Nakon nedelje 4, srednje koncentracije leuprorelin-acetata u plazmi bile su  $0,26 \pm 0,10$  nanograma/mL, koje su se u proseku smanjile na  $0,17 \pm 0,08$  nanograma/mL do nedelje 12.

Nakon primene jedne injekcije leka Lupron u dozi od 11,25 mg kod žena, nakon 4 sata zabeležene su srednje koncentracije leuprorelin-acetata od 36,3 nanograma/mL. Leuprorelin-acetat se oslobađa konstantnom brzinom nakon postizanja stanja ravnoteže nakon 3 nedelje od početka terapije. Nakon toga, prosečne koncentracije u plazmi se postepeno snižavaju približno do donjeg limita detekcije do nedelje 12. Srednje vrednosti koncentracije leuprorelina ( $\pm$  standardna devijacija) u periodu od nedelje 3 do nedelje 12 bile su  $0,23 \pm 0,09$  nanograma/mL. Međutim, nepromenjeni leuprorelin i neaktivni glavni metabolit nisu se mogli kvantitativno razlikovati ispitnim metodama korišćenim u studiji. Inicijalni, brzi rast koncentracija praćen brzim padom koncentracija do vrednosti u stanju ravnoteže, bio je sličan zabeleženom kod primene injekcije leka Lupron u dozi od 3,75 mg.

## Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije u stanju ravnoteže leuprorelin-acetata nakon primene intravenske bolus injekcije kod zdravih muških dobrovoljaca iznosila je 27 L. Vezivanje za proteine plazme bilo je između 43% i 49%.

## Biotransformacija

Kod zdravih muških dobrovoljaca, nakon bolus intravenske primene 1 mg leuprorelin-acetata, srednja vrednost klirensa je bila 7,6 L/h, a terminalno poluvreme eliminacije približno 3 sata na osnovu dvoprostornog modela.

Studije na životinjama pokazale su da se  $^{14}\text{C}$ -obeleženi leuprorelin metaboliše u manje, neaktivne peptide, jedan pentapeptid (metabolit I), dva tripeptida (metaboliti II i III) i jedan dipeptid (metabolit IV). Ovi fragmenti se mogu dalje metabolisati.

Koncentracije u plazmi glavnog metabolita (M-I) izmerene kod 5 pacijenata sa karcinomom prostate koji su primali depo suspenziju leuprorelin-acetata dostigle su najveću vrednost 2-6 sati nakon primene leka i iznosile su približno 6% maksimalne koncentracije nepromenjenog leka. Jednu nedelju nakon primene leka, srednje koncentracije M-I u plazmi iznosile su približno 20% od srednje koncentracije leuprorelin-acetata u plazmi.

## Eliminacija

Nakon što je troje pacijenata primilo dozu od 3,75 mg leka Lupron, manje od 5% doze je izlučeno urinom tokom 27 dana kao nepromenjena aktivna supstanca i metabolit I.

## *Posebne populacije*

Farmakokinetika leka nije ispitana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

## **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

### Karcinogenost, mutagenost i poremećaj plodnosti

Dvogodišnje studije karcinogenosti sprovedene su na pacovima i miševima. Kod pacova, posle 24 meseca primećeno je dozno-zavisno povećanje benignih hipofiznih hiperplazija i benignih hipofiznih adenoma u slučajevima kad je lek primenjivan supkutano u dnevnim dozama (0,6 do 4 mg/kg). Došlo je do značajnog povećanja adenoma pankreasnih ostrvaca koje nije zavisno od doze kod ženki pacova i adenoma testikularnih intersticijalnih ćelija kod mužjaka pacova (najveći broj slučajeva u grupi koja je primala niske doze). Kod miševa, nije zabeležena pojava tumora ili poremećaja hipofize indukovanih leuprorelin-acetatom pri dozama do 60 mg/kg koje su primenjivane u periodu od dve godine. Pacijenti su lečeni leuprorelin-acetatom u periodu do

tri godine dozama do 10 mg/dnevno, i dve godine dozama do 20 mg/dnevno, bez zabeleženih poremećaja hipofize.

Studije genotoksičnosti sprovedene su leuprorelin-acetatom na bakterijskim kulturama i na sisarima. Ove studije nisu dale nikakav dokaz o mutagenim efektima ili hromozomskim aberacijama.

Kliničke i farmakološke studije vršene na odraslima primenom leuprorelin-acetata i sličnih analoga pokazale su potpunu reverzibilnost supresije plodnosti ako se primena leka prekine nakon kontinuirane primene tokom perioda do 24 nedelje.

Leuprorelin može umanjiti plodnost kod žena i muškaraca. Kad se daje mužjacima i ženka pacova tokom perioda od 3 meseca u mesečnim dozama od 0,024; 0,24 ili 2,4 mg/kg telesne mase (što je približno 1/300 deo procenjene doze za ljude na osnovu ukupne površine tela koristeći procenjenju mesečnu dozu kod životinja i ljudi), leuprorelin-acetat je izazvao atrofiju reproduktivnih organa i supresiju reproduktivne funkcije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Prašak:*

manitol

polimer mlečne kiseline

*Rastvarač:*

polisorbat 80

karboksimetilceluloza-natrijum

manitol

sirćetna kiselina, glacijalna (za podešavanje pH)

voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

Za rekonstituciju praška može se koristiti samo rastvarač unutar šprica.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

Rok upotrebe leka nakon rekonstitucije: upotrebiti odmah.

Ne koristiti ovaj lek nakon isteka roka upotrebe naznačenog na ambalaži ili nalepnici nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: Jedan napunjeni špric sa dve komore sa klipom bele boje i proširenim krajem šprica od crvene plastike. Gornja komora sadrži jedan mililitar rastvarača, a donja komora sadrži 130 mg praška. Telo šprica, napravljeno od stakla tipa I, podeljeno je na dve komore sivim gumenim zatvaračem. Krajevi obe komore zatvoreni su sivim gumenim zatvaračem. Špric je opremljen sterilnom iglom za injekcije, koja je pokrivena zaštitnom plastikom.

Spoljašnje pakovanje: plastična kutija u kojoj se nalazi špric sa iglom, platični klip šprica, kesica sa maramicom koja je impregnirana 70% izopropanolom (za dezinfekciju) i Uputstvo za lek.

#### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka**

1. Kako biste pripremili injekciju, zavrnite beli klip u gornji zatvarač sve dok isti ne počne da se okreće. Tokom ove radnje, klip šprica nikako nemojte povlačiti unazad.
2. Držite špric uspravno i ispustite rastvarač laganim pritiskom na klip sve dok prvi zapušač ne dođe do plave linije na sredini tela šprica nakon čega se oslobađa rastvarač.
3. Lagano protresite špric dok se ne dobije homogena suspenzija.
4. Uklonite zaštitni poklopac sa injekcione igle i pritisnite klip kako bi sav vazduh izašao iz šprica. Injekcija se odmah mora dati pacijentu (supkutano ili intramuskularno).

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO ABBVIE BIOPHARMACEUTICALS GMBH BEOGRAD-NOVI BEOGRAD,  
Bulevar Mihajla Pupina 115E, Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04186-19-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 04.05.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.11.2020.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2020.