

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROSALİD 5 mg/ml subkütan enjeksiyon için çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

PROSALİD subkütan enjeksiyon için çözelti, her 0.2 ml'de 1 mg leuprolide asetat içerir.

Yardımcı maddeler:

Tonisite ayarı için sodyum klorür, koruyucu olarak 6.30 mg/ml benzil alkol, sodyum hidroksit ve asetik asit, enjeksiyonluk su

3. FARMASÖTİK FORM

Subkütan enjeksiyon için çözelti içeren flakon.

Renksiz, kokusuz, partikül içermeyen, pH değeri 5,0 – 7,0 aralığında, berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonları

Leuprolide Asetat Enjeksiyonu, yardımla üreme teknikleri uygulamaları sırasında yumurtalıkların kontrollü olarak uyarılmasında ve hormonal müdahaleye uygun prostat kanserinde kullanılır.

Prostat kanseri

Leuprolide asetatın subkütan 1 mg/gün dozunun; 3 mg/gün dozundaki DES (dietilstilbestrol) ile karşılaştırıldığı, kontrollü bir klinik çalışmada, 2 yıllık tedavi sonrasında, yaşama oranları her iki grup için benzerdir. Tedaviye alınan objektif yanıt da, her 2 grupta benzer bulunmuştur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Genel

Başlangıç dozu genel olarak 0.5-1 mg/gün arasında değişmektedir.

Prostat kanseri

Önerilen doz, günde bir defa subkütan olarak uygulanan 1 mg'dır (0.2 ml).

Yardımla üreme teknikleri uygulaması

Başlangıç dozu genel olarak 0.5-1 mg/gün arasında değişmektedir.

Uzun protokol: Leuprolide asetata tedavi siklusundan bir önceki siklusun midluteal fazında veya tedavi siklusunun erken foliküler fazında, her hastanın ihtiyacına göre subkütan 0.5 - 1.0 mg/gün dozunda başlanır. 10 - 14 günde pitütier desensitizasyon sağlanır. Östradiaol seviyelerinde gereken düşme (< 30 pg/ml) sağlandıktan sonra gonadotropinlerle birlikte hCG enjeksiyonu yapılacak güne kadar devam edilir.

Tedavinin süresi yumurtalıkların eksojen gonadotropinler ile uyarılmaya verdiği cevaba bağlı olarak 24 ile 28 gün arasında değişebilir.

Kısa protokol (flare up protokolü): Leuprolide asetata tedavi siklusunun erken foliküler fazında, her hastanın ihtiyacına göre genel olarak subkütan 0.5 -1.0 mg/gün dozunda başlanır. 3. günde tedaviye gonadotropinler eklenir ve leuprolide asetata hCG enjeksiyonu yapılacak güne kadar devam edilir.

Tedavinin süresi eksojen gonadotropinler ile uyanlmaya yumurtalıkların verdiği cevaba bağlı olarak 12 ile 14 gün arasında değişebilir.

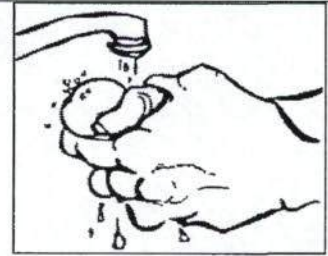
Her iki protokolde de eksojen gonadotropinler ile uyarıya başlandığında, leuprolide asetat dozu yarıya indirilebilir.

Ultra kısa protokol: Leuprolide asetat adet siklusunun 2, 3, ve 4. günlerinde olamk üzere sadece 3 gün verilir.

Enjeksiyon yeri periyodik olarak değiştirilmelidir.

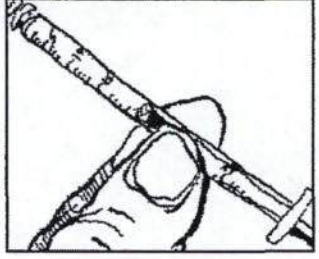
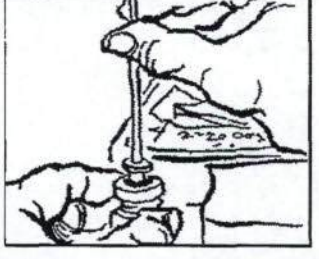
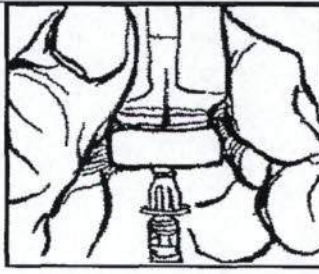
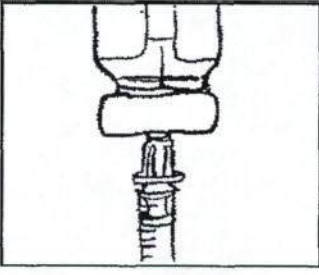
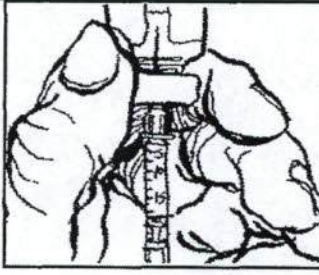


KULLANMA TALİMATI

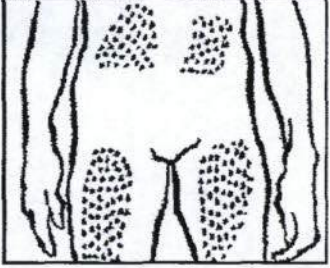

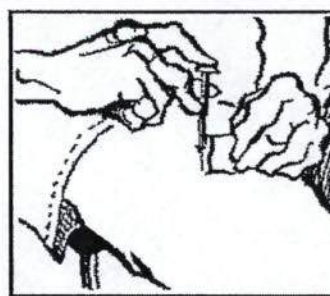


1. Elinizi sabun ve su ile iyice yıkayınız.



2. Yeni bir flakonu ilk defa kullanıyorsanız, plastik kapağı çıkartınız. Flakonu her kullanımınızda kauçuk tıpa ve metal kapağı alkolle siliniz. Flakonun içindeki çözeltiyi kontrol ediniz. Berrak değilse veya içinde partiküller varsa, KULLANMAYINIZ. Eczanenizden yeni bir flakonla değiştiriniz.



<p>3. Enjektörü ambalajından çıkartınız. 1 mg için pistonu, pistonun ucu 0.2 ml işaretinde oluncaya kadar geri çekiniz. 0.5 mg için pistonu, pistonun ucu 0.1 ml işaretinde oluncaya kadar geri çekiniz.</p>	
<p>4. İğnenin kılıfını çıkartınız ve iğneyi şişenin kauçuk tıpasının ortasından sokup, itiniz.</p>	
<p>5. Şişeye hava verecek şekilde, pistonu itiniz.</p>	
<p>6. İğneyi flakonda tutarak, flakonu ters çeviriniz. İğnenin ucunun sıvının içinde olduğundan emin olunuz. Enjektör doluncaya kadar, pistonu yavaş yavaş çekiniz.</p>	
<p>7. İki haftalık sürenin sonuna doğru, flakondaki ilaç miktarı azalmış olacaktır. Flakonu düz tutmaya ve ilacı çekerken iğnenin çözelti içinde olmasına özen gösteriniz.</p>	
<p>8. İğneyi flakonda ve flakonu ters vaziyette tutarken, enjektörde hava kabarcığı olup olmadığını kontrol ediniz. Eğer varsa, pistonu yavaşça iterek, hava kabarcıklarını gideriniz. İğnenin ucunu sıvıda tutarken, pistonu tekrar geri çekerek doldurunuz.</p>	
<p>9. Hava kabarcıklarını gidermek için, gerekirse aynı işlemi tekrarlayınız. İğneyi şişeden çıkartınız ve enjektörü enjektör kutusuna koyunuz. İĞNEYE DOKUNMAYINIZ VE İĞNEYİ HİÇ BİR YERE DEĞDİRMEYİNİZ.</p>	

<p>10. Cildin korunması için, her gün başka bir yere enjeksiyon yapınız.</p>	
<p>11. Enjeksiyon yerini alkollü tamponla siliniz.</p>	
<p>12. Enjektörü bir kalem gibi tutarak, 90°'lik açı ile size öğretilen şekilde enjeksiyonu yapınız.</p>	
<p>13. İğnenin girdiği yeri alkollü pamukla bastırarak, iğneyi aynı açı ile geri çekiniz.</p>	
<p>14. Enjektörler bir defalık kullanıma mahsustur. Her defasında yeni bir enjektör kullanınız.</p>	

HİÇBİR ZAMAN ENJEKTÖRÜ, İĞNELERİ VE İLACI ÇOCUKLARIN ULAŞABİLECEĞİ YERLERDE BIRAKMAYINIZ.

Özel popülasyonlara ilişkin 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

PROSALİD Enjeksiyonu, leuprolide asetat veya benzer nonapeptidlere, ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşın duyarlılığı olan kişilerde kontrendikedir. İzole anafilaksi vakaları rapor edilmiştir.

Leuprolide asetat, gebelerde veya ilacı alırken gebe kalabilecek kadınlarda kontrendikedir.

Kesin tanısı konulmamış vajinal kanamalı hastalarda leuprolide asetat kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Tedavinin başlangıcında, ilacın doğal uyarıcı etkisinden dolayı gonadotropin ve seks steroidleri başlangıç noktasının üstüne çıkar. Bu yüzden 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 paralizye 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 metodla 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 dönüşümlü olabilir

Konvülsiyonlar: Leuprolide asetat tedavisi alan hastalarla ilgili pazarlama sonrası raporlarda konvülsiyon gözlenmiştir. Bu raporlar, kadın popülasyonlarını ve pediatrik popülasyonları; nöbet, epilepsi, serebrovasküler bozukluk, 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

Kadın:

Yardımla üreme teknikleri uygulaması

Over kist stimülasyonu: Özellikle uzun protokol kullanıldığında bazı vakalarda foliküler veya luteal kist stimülasyonu olduğu bildirilmiştir. Ancak bu risk leuprolide asetat tedavisine menstrüel siklusun en uygun safhasında başlanması ile azaltılabilir. Mid-luteal fazda tedaviye başlanması ile over kisti oluşumu %10 seviyesinin altına düşerken, foliküler fazda başlanması ile bu risk % 10-20 seviyelerine çıkabilmektedir.

Polikistik over sendromu: Polikistik over sendromu bulunan hastalarda serum östradiol seviyeleri 35 pg/ml altına düşecek şekilde hipofiz baskılandığı sürece, çapı 20mm'den

büyük kistlerin leuprolide asetat tedavisi için bir kontrendikasyon teşkil etmediği bulunmuştur.

Fötüs üzerine etkiler: Yardımla üreme tekniklerinin uygulanması esnasında özellikle uzun protokol uygulanırken planlanmayan gebelik olursa ilacın farmakolojik profili nedeniyle düşük oluşabilir.

Uzun protokol uygulanmasına karar verildiğinde çiftlere bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi (örneğin prezervatif, diyafram) veya ovülasyon yakın ise cinsel ilişkiden kaçınmaları önerilmelidir.

Yardımla üreme tekniklerinde ovülasyon indüksiyonu, bu alanda uzman birinin denetimi altında yapılmalıdır. Tedavi, özellikle polisistik over hastalığına yatkın kadınlar olmak üzere bazı kadınlarda aşırı foliküler yanıtı neden olabilir. Over hiper stimülasyonu durumunda, luteinleştirici hormon (LH) artışını önlemek için birkaç günlüğüne löprorelin asetat tedavisi sürdürülürken gonadotropin uygulamasına ara verilmelidir. Aynı dozda uygulanan löprorelin asetat-gonadotropin kombinasyonuna over yanıtı kadından kadına değişiklik gösterebilir.

Prostat kanseri

İlacın formülasyonunda bulunan benzil alkole duyarlı olduğu bilinen hastalar, genellikle lokal özellikte olmak üzere, enjeksiyon yerinde eritem ve endürasyon şeklinde aşırı duyarlılık semptomdan gösterebilirler.

Başlangıçta löprorelin 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 lezyonlu ve/veya üriner obstrüksiyonu olan hastalar tedavinin ilk haftalarında yakından gözlenmelidir (bkz. İstenmeyen etkiler).

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.

Çocuklarda kullanımı ve etkinliği belirlenmemiştir.

Laboratuvar testleri: Leuprolide asetat ile alınan yanıtlar, serum testosteron ve prostat spesifik antijen düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Hastaların çoğunluğunda ilk hafta sırasında testosteron düzeyleri başlangıç değerlerinin üzerine çıkar, daha sonrasında, ikinci haftanın sonlarında başlangıç düzeylerine ya da daha altına iner. Kastrasyon düzeylerine iki ile dört hafta içinde erişilir ve bir kez erişilince, ilaç uygulaması devam ettiği sürece, bu düzey korunur.

Tedavinin başlangıç safhalarında asit fosfataz seviyelerinde geçici bir yükselme gözlenmiştir. Bu yükselen seviyelerde tedavinin ikinci ila dördüncü haftaları arasında genellikle %25'ten fazla düşüş görülür.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Leuprolide ile farmakokinetik bazlı ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. Ancak, leuprolide asetatın sitokrom P450 enzimleriyle değil ama esas olarak bir peptidaz tarafından degrade edilen bir peptid olması nedeniyle, aynı zamanda ilaç plazma proteinlerine yalnızca %46 civarında bağlandığı için, ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkması beklenmemektedir.

İlaç / laboratuvar test etkileşimleri: Leuprolide asetatın kadınlarda uygulanması, pitüiter -gonadal sistemin baskılanmasıyla sonuçlanır. Leuprolide asetat tedavisi bırakıldıktan sonra 3 ay içinde normal işlevine genellikle geri döner. Bu nedenle, leuprolide asetat tedavisi sırasında veya tedavi bırakıldıktan 3 ay sonrasına kadar pitüiter gonadotropik ve gonadal işlevlerle ilgili teşhis testleri yanıltıcı olabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi: X

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

PROSALİD gebelerde veya ilacı kullanırken gebe kalabilecek olan kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. Kontrendikasyonlar).

Laktasyon dönemi

Leuprolide asetatın anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. PROSALİD, emziren bir anneye uygulanmamalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve senkop gibi yan etkilerin, araç ve makina 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)

Yardımla üreme teknikleri uygulaması

Kadınlardaki yan etkilerin özeti		
Sistem, Organ Sınıfı	Sıklık	Yan etkiler
Enfeksiyonlar	Yaygın	Vajinit
Psikiyatrik rahatsızlıklar	Yaygın	Depresyon Libido azalması

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 hematoma 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 asit değerlerinde artış Kilo alma

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

Pazarlama Sonrası Gözlem

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

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, kusma, kusma

Endokrin sistem: Diyabet, tiroid büyümesi

Kan ve lenf sistemi: Anemi, ekimoz, lenf ödem, 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, tenosmovit semptomları

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

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

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

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

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

İzole anafilaksi vakaları raporlanmıştır.

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

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

Bu sınıftaki diğer ajanlar gibi, pitüiter adenomu olan hastalarda ilk kullanım sonrasında çok seyrek de olsa pitüiter 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 konunun karmaşıklaşmasına 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

PROSALİD enjeksiyonu, günde bir defa subkütan enjeksiyon yoluyla kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, akıcı bir çözeltidir.

Leuprolide asetat, doğal olarak var olan gonadotropin serbestleştirici hormonun (GnRH veya LH-RH) sentetik bir nonapeptid analogudur. Kimyasal yapı olarak steroidlerle ilişkili değildir ve doğal hormondan daha büyük bir potense sahiptir.

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analogları ATC Kodu: L02AE02

Bir GnRH agonisti olan leuprolide asetat, sürekli ve terapötik dozlarda verildiğinde gonadotropin sekresyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Hayvanlar ve insanlardaki çalışmalar kronik leuprolide asetat uygulamasının, bir başlangıç stimülasyonunun ardından overler ve testislerdeki steroidogenezin supresyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. Bu etki, ilaç tedavisi kesildiğinde geri dönüşümlüdür. Leuprolide asetat uygulaması üreme organlarının atrofisi ve bazı hormona bağımlı tümörlerin büyümesinin (Noble ve Dunning erkek sıçanlarda prostat tümörleri ve dişi sıçanlarda DMBA'ya bağlı meme tümörleri) inhibisyonu ile sonuçlanmıştır.

Sıçanlarda leuprolide asetat başlangıçta doğal GnRH'tan 70-80 kat daha etkilidir. Bununla birlikte, tekrarlanan uygulamalarla, testosteron ve östradiol üretimini inhibe eder ve normal fonksiyonlarını sürdürmek için bu steroidlere gereksinimi olan üreme organları ve ilişkili organların involüsyonuna sebep olur. Çoğu prostat tümörleri, normal prostat ve erkek üreme sisteminin diğer organları gibi androjene bağımlıdır. İnsanlarda, tekrarlanan leuprolide asetat uygulamaları, androjen seviyelerini düşürür ve dolayısıyla, androjen-bağımlı prostat kanserinin tedavisinde orşiektomiye karşı bir alternatif sağlar. İnsanlarda günde subkütan tek doz şeklinde leuprolide asetat uygulaması, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormonun (FSH) dolaşımdaki düzeylerinde, başlangıçta bir artışla sonuçlanır ve gonadal steroidlerin (erkeklerde testosteron ve dihidrotestosteron ve premenopoz dönemindeki kadınlarda östron ve östradiol) düzeylerinde geçici artışa yol açar. Bununla birlikte sürekli günlük leuprolide asetat uygulaması, tüm hastalarda LH ve FSH azalmasıyla sonuçlanır. Erkeklerde testosteron kastrasyon düzeylerine düşer. Premenopoz dönemindeki kadınlarda, östrojenler postmenopoz düzeylerine düşer. Bu hormonal değişiklikler, tavsiye edilen dozlardaki ilaç tedavisinin başlamasından itibaren 2-4 hafta içinde oluşur ve prostat kanserli hastalardaki testosteronun kastrasyon seviyelerinin 5 yıllık periyodlara kadar sürdüğü gösterilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Leuprolide asetat oral olarak verildiğinde etkili değildir. Subkütan uygulamadaki biyoyararlanım intravenöz uygulamadakine benzerdir. Leuprolide asetatın yaklaşık 3 saatlik plazma yarı ömrü vardır.

Dağılım

Sağlıklı erkek gönüllülerde intravenöz bolus uygulamasından sonra leuprolide asetatin ortalama kararlı durum dağılım hacmi, 27 l'dir. İn vitro ortamda insan plazma proteinlerine %43 ile %49 oranlarında bağlanır.

İntravenöz uygulanan 1 mg leuprolide bulusundan sonra ortalama sistemik klirens 7.6 l/saat'tir. Terminal eliminasyon yarı ömrü, iki kompartmanlı bir model temelinde, yaklaşık üç saattir.

Hayvan çalışmalarında ¹⁴C işaretli leuprolide asetatin, daha küçük inaktif peptidlere metabolize olduğu ve bir pentapeptid (Metabolit I), tripeptidler (Metabolit II ve III) ve bir dipeptid (Metabolit IV) oluşturduğu görülmüştür. Bu fragmanlar daha ileri metabolizmaya uğrayabilirler.

Leuprolide asetat depo süspansiyonu verilen prostat kanseri hastalarında majör metabolitin (M-I) plazma konsantrasyonları, doz uygulamasından yaklaşık iki ile altı saat içinde maksimuma ulaşır ve doruk ana ilaç konsantrasyonunun %6'sı civarındadır. Doz uygulamasından bir hafta sonra, plazma ortalama M-I konsantrasyonları, ortalama leuprolide konsantrasyonlarının yaklaşık %20'sidir.

Hastalara Leuprolide asetat depo süspansiyonu 3.75 mg uygulamasını izleyerek, 27 gün içinde idrarda dozun %5'ten daha azı miktarında ana ilaç ve M-I metaboliti elde edilmiştir.

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

Sıçanlar ve farelerde iki yıllık bir karsinogenesis çalışması yürütülmüştür. İlaç subkütan yoldan yüksek dozlarda uygulandığında (0.6-4.0 mg/kg), 24 ayda benign pitüiter hiperplazi ve benign pitüiter adenomalarda doza bağlı bir artış görülmüştür. Dişilerde pankreas adacık hücresi adenomalarında ve erkeklerde testislerde interstisyel hücreli adenomalarda anlamlı, ancak doza bağlı olmayan bir artış vardı (en yüksek insidans düşük doz grubunda). Farelerde iki yıl süreli 60 mg/kg'a kadar yüksek dozlarda pitüiter anormallik gözlenmemiştir. Hastalar, saptanabilir pitüiter anormallikler bulunmaksızın, üç yıla kadar 10 mg/gün, ve 2 yıl süreyle 20 mg/gün gibi yüksek dozlarla tedavi edilmiştir.

Leuprolide asetat ile bakteriyel ve memeli sistemleri kullanılarak mutajenisite çalışmaları yürütülmüştür. Bu çalışmalarda mutajenik potansiyele yönelik veri bulunmamıştır.

Leuprolide asetatın sıçanlarda ve tavşanlardaki teratojenisitesi değerlendirilmiştir. Gebe sıçanlara, gebeliğin 6. gününden 15. gününe kadar, subkütan enjeksiyon yoluyla serum fizyolojik veya 1, 3, ya da 10 mcg/kg leuprolide asetat uygulandı. En yüksek doz grubundaki hayvanlarda fetal rezorpsiyonlarda dört kat artış bulunurken, kontrol hayvanlarında ve en düşük dozaj grubundakilerde benzer bir insidans bulundu. Yaşayan bütün fetuslar normaldi. Gebe tavşanlara günlük subkütan enjeksiyonlar şeklinde, gebeliğin 6. gününden 18. gününe kadar, serum fizyolojik veya 0.1, 0.3, ya da 1.0 mcg/kg leuprolide asetat uygulandı. İlaç verilen hayvanlarda fetal rezorpsiyon insidansı, kontrol hayvanlarındakinden daha yüksekti, ama yaşayan tüm fetuslar normaldi. Böylelikle, leuprolide asetatın embriyotoksik olduğu, ancak teratojen olmadığı gösterilmiş oldu.

Üreme yeteneği (fertilite): Erişkinlerde leuprolide asetat ve benzeri analoglar ile yürütülen klinik ve farmakolojik çalışmalarda, 24 haftalık periyodlara kadar sürekli uygulamayı izleyerek ilaca son verildiğinde, fertilite üzerindeki supresyonun tamamen geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit*

Asetik asit*

Enjeksiyonluk su

*pH ayarı için kullanılır.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Donmaya karşı korunmalıdır. Işıktan koruyunuz. Kullanıncaya kadar kutusunda saklayınız.

Açıldıktan sonraki raf ömrü 2 - 8°C de 14 gündür.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip 1 cam, renksiz, gri bromobütil lastik tapa, alüminyum başlıklı ve kırmızı flip- off kapaklı 5 ml' lik flakon.

PROSALİD Enjeksiyonu 2.8 ml'lik çok dozlu flakonlarda satışa sunulmuştur. Her 0.2 ml, 1 mg leuprolide asetat içerir. Kutunun içinde 14 günlük kullanım için 14 enjektör ve 14 alkollü tampon bulunur.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Tüm kullanılmayan ürün veya atık maddeler ulusal mevzuat doğrultusunda imha edilmelidir.

Uygulama talimatları için Madde 4.2'ye bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Deva Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0212 692 92 92

Fax: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

234/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 12.08.2011

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ