

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Poltrate 3,75 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 3,75 mg di leuprorelina acetato (equivalente a 3,57 mg di leuprorelina in base libera)

1 ml di sospensione ricostituita contiene 1,875 mg di leuprorelina acetato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere: polvere di colore bianco o biancastro.

Solvente: soluzione limpida, incolore, priva di particelle visibili (pH 5,0 – 7,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma della prostata

Poltrate è indicato nel trattamento palliativo del carcinoma della prostata localmente avanzato o metastatico.

Fibromi uterini

Poltrate è indicato nel trattamento dei leiomiomi dell'utero (fibromi uterini). La terapia può essere prechirurgica o coadiuvante alla chirurgia oppure come terapia alternativa sintomatica definitiva per donne in perimenopausa che non desiderano la chirurgia.

Endometriosi

Poltrate è indicato nel trattamento dell'endometriosi. Può essere usato come terapia singola o in aggiunta alla chirurgia.

Carcinoma della mammella

Poltrate è indicato come trattamento in donne in pre e perimenopausa con carcinoma della mammella in stadio avanzato idonee al trattamento ormonale.

Poltrate è indicato come trattamento adiuvante in combinazione con tamoxifene o un inibitore dell'aromatasi, del carcinoma della mammella in fase iniziale con risposta endocrina in donne in pre e perimenopausa a rischio di ricorrenza della malattia (giovane età, tumore di grado elevato, coinvolgimento dei linfonodi). Nelle donne trattate con chemioterapia la condizione di premenopausa deve essere confermata dopo il completamento della chemioterapia.

Protezione delle ovaie

Conservazione della funzione delle ovaie in donne in premenopausa con neoplasia sottoposte a trattamento di chemioterapia che può causare insufficienza ovarica prematura.

Pubertà precoce centrale

Poltrate è anche indicato nel trattamento di bambini con pubertà precoce centrale (CPP) clinicamente diagnosticata per insorgenza di caratteristiche sessuali secondarie prima dei 9 anni nelle femmine e dei 10 anni nei maschi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di Poltrate è incorporata in una formulazione a rilascio prolungato permettendo il rilascio continuo di leuprorelina acetato per un mese. La polvere liofilizzata deve essere ricostituita e somministrata come una singola iniezione intramuscolare ad intervalli mensili. Evitare la somministrazione intrarteriosa o endovenosa. Il flaconcino contenente microsferi di Poltrate in polvere deve essere ricostituito immediatamente prima della somministrazione per iniezione intramuscolare. Come per altri medicinali somministrati regolarmente per iniezione, la sede di iniezione deve essere cambiata periodicamente.

Carcinoma della prostata

La dose abituale raccomandata di Poltrate è 3,75 mg come iniezione mensile a rilascio prolungato e somministrata come singola iniezione intramuscolare ogni mese.

La terapia con Poltrate non deve essere interrotta quando si verifica una remissione o un miglioramento.

La risposta alla terapia con Poltrate deve essere periodicamente monitorata misurando i livelli sierici di testosterone e dell'antigene prostatico specifico (PSA). Studi clinici hanno dimostrato un aumento dei livelli di testosterone durante i primi 4 giorni di trattamento nella maggior parte dei pazienti non orchiectomizzati. In seguito, i livelli di testosterone sono diminuiti fino a raggiungere livelli di castrazione in 3-4 settimane. Una volta raggiunti i livelli di castrazione (definiti come testosterone inferiore a 0,5 ng/ml), questi sono stati mantenuti per tutta la durata della terapia farmacologica.

Se la risposta di un paziente appare sub-ottimale, allora sarebbe opportuno accertarsi che i livelli sierici di testosterone siano raggiunti o mantenuti a livelli di castrazione. A volte nelle prime fasi del periodo di trattamento si verificano aumenti transitori dei livelli di fosfatasi acida ma di solito ritornano a valori normali o pressoché normali entro la 4^a settimana di trattamento.

Fibromi uterini ed endometriosi

La dose abituale raccomandata di Poltrate è 3,75 mg come iniezione mensile a rilascio prolungato e somministrata come singola iniezione intramuscolare ogni mese per un periodo fino a 6 mesi.

Carcinoma della mammella

La dose abituale raccomandata di Poltrate è 3,75 mg come iniezione mensile a rilascio prolungato e somministrata come singola iniezione intramuscolare ogni mese in combinazione con tamoxifene o un inibitore dell'aromatasi.

Nelle donne trattate con chemioterapia, la leuprorelina deve essere iniziata dopo il completamento della chemioterapia, una volta confermato lo stato pre-menopausale (vedere paragrafo 4.4).

La durata del trattamento raccomandata per la terapia adiuvante in combinazione con altre terapie ormonali è fino a 5 anni.

In combinazione con inibitore dell'aromatasi:

Il trattamento con leuprorelina deve essere iniziato almeno 6-8 settimane prima di iniziare il trattamento con l'inibitore dell'aromatasi. Prima di iniziare il trattamento con l'inibitore dell'aromatasi devono essere somministrate almeno due iniezioni di leuprorelina (con un intervallo di 1 mese tra le iniezioni).

Prima di iniziare il trattamento con l'inibitore dell'aromatasi, deve essere confermata la soppressione ovarica da basse concentrazioni di FSH ed estradiolo nel sangue e le misurazioni devono essere ripetute ogni tre mesi durante la terapia combinata con leuprorelina e l'inibitore dell'aromatasi (vedere paragrafo 4.4).

Durante il trattamento con l'inibitore dell'aromatasi, leuprorelina non deve essere interrotta per evitare aumenti rebound degli estrogeni circolanti nelle donne in premenopausa.

Conservazione della funzione delle ovaie

La dose abituale raccomandata di Poltrate è 3,75 mg come iniezione mensile a rilascio prolungato e somministrata come una singola iniezione intramuscolare singola ogni mese. Le pazienti devono ricevere questa dose due settimane prima di iniziare la chemioterapia per avere il tempo di ottenere la soppressione dei livelli di ormoni sessuali e poi continuare con la somministrazione mensile di Poltrate per tutta la durata del trattamento chemioterapico.

Popolazione pediatrica - Pubertà precoce centrale

Il trattamento dei bambini con leuprorelina acetato deve avvenire sotto la supervisione generale dell'endocrinologo pediatrico. Lo schema posologico deve essere adattato individualmente.

La dose iniziale raccomandata dipende dal peso corporeo.

Bambini con peso corporeo ≥ 20 kg

La dose abituale raccomandata di Poltrate è 3,75 mg di leuprorelina acetato come iniezione mensile a rilascio prolungato e somministrata come singola iniezione intramuscolare singola ogni mese (la dose corrisponde a 2 ml di medicinale ricostituito (ovvero l'intera dose di medicinale (vedere paragrafo 6.6))).

Bambini con un peso corporeo < 20 kg

In questi rari casi deve essere somministrato il seguente dosaggio secondo l'attività clinica della pubertà precoce centrale: 1,88 mg di leuprorelina acetato come iniezione mensile a rilascio prolungato e somministrata come singola iniezione intramuscolare ogni mese (la dose corrisponde a 1 ml di medicinale ricostituito (vedere paragrafo 6.6))). Il resto della sospensione deve essere eliminata. L'aumento ponderale del bambino deve essere monitorato.

A seconda dell'attività della pubertà precoce centrale, può essere necessario aumentare il dosaggio in presenza di soppressione inadeguata (evidenza clinica ad esempio spotting o inadeguata soppressione della gonadotropina nel test LHRH). La dose minima efficace mensile da somministrare deve quindi essere determinata mediante il test LHRH.

Si raccomanda di utilizzare i volumi più bassi possibili per le iniezioni nei bambini al fine di diminuire l'inconveniente che è associato con l'iniezione intramuscolare.

Si sono spesso verificati ascessi sterili al sito di iniezione, quando leuprorelina acetato è stata somministrata per via intramuscolare a dosaggi maggiori rispetto a quelli raccomandati. Pertanto, in tali casi, l'assorbimento di leuprorelina acetato dal deposito può essere ridotto (vedere paragrafo 4.4).

La durata del trattamento dipende dai parametri clinici all'inizio o durante il corso del trattamento (prognosi dell'altezza finale, velocità di crescita, età ossea e/o accelerazione dell'età ossea) e viene decisa dal pediatra insieme al tutore e, se del caso, al bambino trattato. L'età ossea deve essere monitorata durante il trattamento a intervalli di 6-12 mesi.

Nelle ragazze con maturazione ossea di età superiore a 12 anni e ragazzi con maturazione ossea superiore a 13 anni deve essere considerata la sospensione del trattamento tenendo conto dei parametri clinici.

Nelle ragazze deve essere esclusa una gravidanza prima dell'inizio del trattamento. Il verificarsi di una gravidanza durante il trattamento non può essere generalmente escluso. In questi casi, deve essere contattato il medico.

Note: L'intervallo di somministrazione deve essere di 30 ± 2 giorni al fine di evitare il ripetersi dei sintomi da pubertà precoce.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale/epatica

La farmacocinetica di Poltrate nei pazienti con funzionalità epatica e renale compromessa non è stata determinata.

Anziani

Come negli adulti.

Modo di somministrazione

Poltrate deve essere preparato, ricostituito e somministrato solamente da professionisti sanitari che hanno familiarità con queste procedure.

Poltrate deve essere somministrato esclusivamente per via intramuscolare. Non somministrare attraverso altre vie. In caso di somministrazione sottocutanea involontaria, il paziente deve essere attentamente monitorato in quanto per Poltrate non sono disponibili dati su vie di somministrazione diverse dalla via intramuscolare. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, agli analoghi dell'ormone di liberazione dell'ormone luteinizzante (LHRH) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Nella letteratura medica sono state riportate segnalazioni di reazioni anafilattiche agli analoghi sintetici dell'LHRH o agli analoghi agonisti dell'LHRH.

Uomini

Precedente orchiectomia.

Poltrate non deve essere usato come unico trattamento nei pazienti con cancro alla prostata e con evidenza di compressione del midollo spinale o metastasi della colonna vertebrale.

Donne

Poltrate è controindicato nelle donne che sono o potrebbero rimanere incinte durante il trattamento con questo medicinale.

Inoltre, Poltrate è controindicato nelle donne durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Poltrate non deve somministrato in pazienti con sanguinamenti vaginali non diagnosticati.

Nel carcinoma della mammella durante la pre e perimenopausa: inizio del trattamento con l'inibitore dell'aromatasi prima che sia stata ottenuta adeguata soppressione ovarica con leuprorelina (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Ragazze con pubertà precoce centrale

Poltrate è controindicato nelle ragazze con pubertà precoce centrale che sono o potrebbero rimanere incinte durante il trattamento con questo medicinale. Inoltre, Poltrate è controindicato nelle ragazze durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Poltrate non deve essere somministrato a ragazze con pubertà precoce centrale con sanguinamenti vaginali non diagnosticati.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze generali

Con la somministrazione di leuprorelina acetato sono state segnalate crisi convulsive. Questi casi sono stati osservati nei pazienti con una storia di crisi convulsive, epilessia, disturbi cerebrovascolari, anomalie o tumori del sistema nervoso centrale e nei pazienti soggetti all'assunzione concomitante di farmaci associati a crisi convulsive, come il bupropione e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Le crisi convulsive sono state segnalate anche in pazienti che non presentano le condizioni mediche di cui sopra.

Esiste un maggior rischio di incidenza della depressione (che può essere grave) nei pazienti in trattamento con agonisti del GnRH come la leuprorelina acetato. I pazienti devono essere informati di conseguenza e trattati in modo appropriato se si manifestano i sintomi.

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se il paziente sviluppa segni o sintomi indicativi di anafilassi/reazione anafilattica (dispnea, asma, rinite, edema angioneurotico o glottide, ipotensione, orticaria, eruzione cutanea, prurito o polmonite interstiziale). I pazienti devono essere informati prima di iniziare il trattamento, avvertendoli di interrompere il trattamento e consultare il proprio medico se si manifesta uno qualsiasi dei sintomi sopra menzionati. I pazienti che hanno manifestato una reazione di ipersensibilità alla leuprolide devono essere attentamente monitorati e non devono essere sottoposti nuovamente al trattamento con Poltrate.

Con l'uso di leuprorelina acetato sono stati segnalati casi di disfunzione epatica e ittero con elevati livelli degli enzimi epatici. Pertanto, se necessario, effettuare un'attenta osservazione e adottare misure adeguate.

Gli sportivi devono prendere precauzioni poiché Poltrate contiene un ingrediente che può dare un risultato positivo ai controlli antidoping.

Ipertensione intracranica idiopatica

In pazienti trattati con leuprorelina sono stati segnalati casi di ipertensione intracranica idiopatica (pseudotumor cerebri). È necessario avvertire i pazienti in merito ai segni e sintomi di ipertensione intracranica idiopatica, inclusa cefalea severa e ricorrente, disturbi della visione e tinnito. In caso di ipertensione intracranica idiopatica, deve essere valutata l'opportunità di sospendere la somministrazione di leuprorelina.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con leuprorelina sono state riportate reazioni avverse cutanee severe (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), che possono essere potenzialmente letali o letali. Al momento della prescrizione i pazienti devono essere informati sui segni e sintomi e monitorati attentamente per reazioni cutanee severe. Se si manifestano segni e sintomi che suggeriscono l'insorgenza di queste

reazioni, è necessario sospendere immediatamente il trattamento con leuprorelina e prendere in considerazione un trattamento alternativo (come opportuno).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Uomini

Nelle fasi iniziali del trattamento di Poltrate, come avviene durante il trattamento con altri agonisti dell'LHRH, può verificarsi un aumento transitorio dei livelli di testosterone. In alcuni casi questo può essere associato ad un "flare" (ossia, un innalzamento) o un'esacerbazione della crescita tumorale con conseguente temporaneo peggioramento dei sintomi del cancro alla prostata. Questi sintomi di solito regrediscono con il proseguimento della terapia. In alcuni casi il "flare" può manifestarsi con sintomi sistemici o neurologici (ad esempio dolore osseo). Inoltre, sono stati segnalati casi di atrofia testicolare e ginecomastia con altri agonisti dell'LHRH.

Nei pazienti trattati con leuprorelina acetato sono stati osservati casi isolati di ostruzione ureterale (con o senza ematuria) e compressione del midollo spinale o lesioni metastatiche vertebrali che possono contribuire alla paralisi con o senza complicazioni letali. I pazienti a rischio di ostruzione ureterale, compressione del midollo spinale o lesioni metastatiche vertebrali devono essere considerati con attenzione e strettamente sorvegliati nelle prime settimane di trattamento. Questi pazienti devono essere considerati per il trattamento profilattico con farmaci antiandrogeni.

In caso di insorgenza di complicazioni urologiche/neurologiche, queste devono essere trattate con adeguate misure specifiche.

In letteratura medica è stata segnalata una diminuzione della densità ossea in pazienti adulti di sesso maschile sottoposti a orchietomia o trattati con un agonista dell'LHRH. L'aggiunta di una terapia antiandrogena al regime di trattamento riduce la perdita di densità ossea, ma aumenta il rischio di altri effetti indesiderati come problemi di coagulazione ed edema. In caso di utilizzo di un antiandrogeno per un periodo prolungato, prestare la dovuta attenzione alle controindicazioni e alle precauzioni associate all'uso prolungato dello stesso. I pazienti a rischio o con un'anamnesi medica di osteoporosi devono essere considerati con attenzione e tenuti sotto stretto controllo durante il trattamento con leuprorelina acetato.

La risposta alla terapia di Poltrate deve essere monitorata mediante i parametri clinici e la misurazione periodica dei livelli sierici di testosterone e del PSA.

I pazienti possono presentare disturbi metabolici (ad es. intolleranza al glucosio o aggravamento del diabete esistente, steatosi epatica), ipertensione, variazioni di peso e disturbi cardiovascolari. Come prevedibile con questa classe di farmaci, è possibile che vi siano sviluppo o aggravamento del diabete e pertanto i pazienti diabetici possono necessitare di un monitoraggio più frequente della glicemia durante il trattamento con Poltrate. I pazienti ad alto rischio di malattie metaboliche o cardiovascolari devono essere attentamente valutati prima di iniziare il trattamento e adeguatamente monitorati durante la terapia di deprivazione androgenica. La terapia con leuprorelina acetato comporta una repressione del sistema ipofisi-gonadale. I risultati dei test diagnostici delle funzioni gonadotrope e gonadali dell'ipofisi condotti durante e dopo la terapia con leuprorelina acetato potrebbero risentirne.

Un aumento nel tempo di protrombina è stato segnalato in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato.

Leuprorelina acetato deve essere usata con precauzione in presenza di disturbi cardiovascolari (tra cui una condizione di insufficienza cardiaca congestizia), tromboembolismo, edema, depressione e apoplezia ipofisaria.

Leuprolina acetato deve essere utilizzata con cautela nei pazienti soggetti a emorragie, trombocitopenia o sottoposti a trattamento con anticoagulanti.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT

Nei pazienti con anamnesi di prolungamento del QT, o con fattori di rischio per tale condizione, e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), i medici devono valutare il rapporto beneficio/rischio, compreso il potenziale verificarsi di torsioni di punta, prima di iniziare Poltrate.

Donne

Poiché le mestruazioni dovrebbero interrompersi dopo dosi efficaci di Poltrate, la paziente deve informare il proprio medico se le mestruazioni regolari persistono.

Poiché la perdita di densità ossea può essere prevista come parte della menopausa naturale, è probabile che si verifichi anche durante lo stato di ipoestrogenismo indotto dal punto di vista medico. È stato rilevato che la perdita ossea è reversibile dopo il completamento di un ciclo di leuprorelina acetato della durata di 6 mesi.

Durante la fase iniziale della terapia, gli steroidi sessuali possono temporaneamente aumentare a causa dell'effetto fisiologico del medicinale. Pertanto, si potrebbe osservare un aumento dei segni clinici e sintomi durante i primi giorni di terapia, che spariscono con il proseguimento della terapia a dosi adeguate. Tuttavia, nel trattamento del leiomioma sottomucoso dell'utero sono stati segnalati casi di abbondante sanguinamento vaginale che hanno richiesto un intervento medico o chirurgico con terapia continuativa.

L'uso sicuro di leuprorelina acetato in gravidanza non è stato stabilito clinicamente. Prima di iniziare il trattamento con leuprorelina acetato, è consigliabile stabilire se la paziente è in gravidanza. Leuprorelina non è un contraccettivo. Se la contraccezione è necessaria, deve essere usato un metodo contraccettivo non ormonale.

Carcinoma della mammella

Per assicurare un'adeguata soppressione ovarica nelle donne in pre e perimenopausa, il trattamento con leuprorelina deve essere somministrato per almeno 6-8 settimane prima di iniziare la terapia con un inibitore dell'aromatasi, e le iniezioni mensili di leuprorelina devono essere somministrate secondo il programma e senza interruzione durante tutta la durata del trattamento con l'inibitore dell'aromatasi.

Le donne in premenopausa al momento della diagnosi di carcinoma della mammella e che diventano amenorroiche in seguito a chemioterapia possono o meno avere una produzione continua di estrogeni dalle ovaie. Indipendentemente dallo stato mestruale, la condizione premenopausale deve essere confermata dopo la chemioterapia e prima di iniziare la terapia con leuprorelina, tramite concentrazioni ematiche di estradiolo e FSH entro gli intervalli di riferimento per le donne in premenopausa, per evitare un trattamento non necessario con leuprorelina in caso di menopausa indotta da chemioterapia.

In seguito all'inizio del trattamento con leuprorelina, è importante confermare un'adeguata soppressione ovarica (menopausa indotta da analoghi delle gonadotropine) attraverso una valutazione in serie del FSH circolante e dell'estradiolo, se questo sottogruppo di donne deve essere considerato per

la terapia con un inibitore dell'aromatasi, secondo le raccomandazioni della corrente pratica clinica. Di conseguenza, la soppressione ovarica deve essere confermata da basse concentrazioni ematiche di FSH ed estradiolo prima di iniziare il trattamento con l'inibitore dell'aromatasi e le misurazioni devono essere ripetute ogni tre mesi durante la terapia combinata con leuprorelina e inibitore dell'aromatasi. Ciò serve a evitare un aumento rebound dell'estrogeno in circolazione indotto dall'inibitore dell'aromatasi, con conseguenti implicazioni per il carcinoma della mammella. Si noti che i livelli di FSH circolante sono ridotti in risposta alla soppressione ovarica (menopausa indotta) indotta dagli analoghi delle gonadotropine, diversamente da quanto avviene nella menopausa naturale dove i livelli di FSH sono aumentati.

Le pazienti che hanno interrotto il trattamento con leuprorelina devono interrompere anche gli inibitori dell'aromatasi entro un mese dall'ultima somministrazione di leuprorelina. Si deve prestare particolare attenzione alle informazioni relative alla prescrizione dei medicinali somministrati in concomitanza, come gli inibitori dell'aromatasi, tamoxifene, gli inibitori di CDK4/6, per le relative informazioni di sicurezza quando somministrati in combinazione con leuprorelina.

Prima di iniziare il trattamento con leuprorelina, si deve valutare la densità minerale ossea, in particolare nelle donne con fattori di rischio per l'osteoporosi. Non sono disponibili dati specifici per pazienti con osteoporosi stabilita o con fattori di rischio per l'osteoporosi (ad es. abuso cronico di alcol, fumatori, terapia a lungo termine con farmaci che riducono la densità minerale ossea, ad es. anticonvulsivanti o corticosteroidi, anamnesi familiare di osteoporosi, malnutrizione, ad es. anoressia nervosa). Poiché è probabile che la riduzione della densità minerale ossea sia più dannosa per queste pazienti, il trattamento con leuprorelina deve essere considerato su base individuale e iniziato solo se, a seguito di una valutazione molto attenta, i benefici del trattamento superano i rischi. Queste pazienti devono essere attentamente monitorate e se appropriato deve essere iniziato il trattamento o la profilassi per l'osteoporosi.

Il rischio di patologie muscoloscheletriche (incluso dolore articolare o muscoloscheletrico) con l'uso di un agonista del GnRH in combinazione con un inibitore dell'aromatasi o tamoxifene è circa l'89% con l'inibitore dell'aromatasi e circa il 76% con tamoxifene.

L'ipertensione è stata segnalata come evento avverso mirato con una frequenza molto comune con gli agonisti del GnRH in combinazione con exemestane o tamoxifene.

Le donne in premenopausa con carcinoma della mammella trattate con un agonista del GnRH in combinazione con exemestane o tamoxifene devono essere monitorate regolarmente per i fattori di rischio cardiovascolari e la pressione arteriosa.

L'iperglicemia e il diabete sono stati segnalati come eventi avversi mirati a una frequenza comune con gli agonisti del GnRH in combinazione con exemestane o tamoxifene.

Le donne in premenopausa con carcinoma della mammella trattate con un agonista del GnRH in combinazione con exemestane o tamoxifene devono essere monitorate regolarmente per i fattori di rischio per il diabete con monitoraggio del glucosio ematico su base regolare e, se appropriato, deve essere iniziato un appropriato trattamento antidiabetico secondo le linee guida nazionali.

La depressione è stata segnalata in circa il 50% delle pazienti trattate con un agonista del GnRH in combinazione con exemestane o tamoxifene, ma meno del 5% delle pazienti presentava depressione grave (grado 3-4). Le pazienti devono essere informate di conseguenza e trattate adeguatamente se si presentano sintomi. Le pazienti con depressione nota o anamnesi di depressione devono essere attentamente monitorate durante la terapia.

Il trattamento di donne in premenopausa con carcinoma della mammella in fase iniziale con risposta endocrina con leuprorelina in combinazione con tamoxifene o un inibitore dell'aromatasi deve seguire un'attenta valutazione individuale dei rischi e dei benefici.

Popolazione pediatrica

Prima di iniziare la terapia, è necessaria una diagnosi precisa di pubertà precoce centrale idiopatica e/o neurogena.

La terapia consta di un trattamento a lungo termine, regolato individualmente. Poltrate deve essere somministrato con la massima precisione possibile, a intervalli mensili regolari. Un ritardo eccezionale della data di iniezione di alcuni giorni (30 ± 2 giorni) non influenza i risultati della terapia.

In caso di ascesso sterile nel sito di iniezione (principalmente riportati dopo iniezione i.m. di un dosaggio superiore a quanto raccomandato) l'assorbimento di leuprorelina acetato dal deposito può essere diminuito. In questo caso i parametri ormonali (testosterone, estradiolo) devono essere controllati ad intervalli di 2 settimane (vedere paragrafo 4.2).

Il trattamento di bambini con tumori cerebrali progressivi deve seguire un'attenta valutazione individuale dei rischi e dei benefici.

Il verificarsi di sanguinamento e perdite vaginali dopo la prima iniezione può essere indicativo di sospensione ormonale nelle ragazze. Un sanguinamento vaginale che perdura oltre il primo/secondo mese di trattamento deve essere indagato.

La densità minerale ossea (BMD) può diminuire durante la terapia della pubertà precoce centrale con agonisti del GnRH. Tuttavia, dopo interruzione del trattamento, la successiva maturazione della massa ossea è conservata e il picco di accrescimento della massa ossea nella tarda adolescenza non sembra essere influenzato dal trattamento.

Può verificarsi uno scivolamento dell'epifisi femorale dopo la sospensione del trattamento con GnRH. La teoria suggerita è che le basse concentrazioni di estrogeni durante il trattamento con agonisti del GnRH indeboliscano la piastra epifisaria. L'aumento della velocità di crescita dopo la sospensione del trattamento comporta, successivamente, una riduzione della forza di taglio necessaria alla dislocazione dell'epifisi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nessuno studio sulle interazioni farmacocinetiche tra farmaci è stato condotto con la leuprorelina acetato. Tuttavia, poiché la leuprorelina acetato è un peptide in primo luogo degradato dagli enzimi peptidasi e non dagli enzimi citocromo P-450, come rilevato in studi specifici, e poiché il farmaco è legato alle proteine plasmatiche solo per circa il 46%, non dovrebbero verificarsi interazioni farmacocinetiche. Poiché il trattamento con deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere valutato attentamente l'uso concomitante di Poltrate con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o medicinali in grado di indurre torsioni di punta, come medicinali antiaritmici di classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Poltrate è controindicato nelle donne che sono o potrebbero rimanere incinte durante il trattamento con questo medicinale (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

L'iniezione di leuprorelina acetato può causare un danno fetale quando somministrata a donne in gravidanza. Prima di iniziare il trattamento con Poltrate, la gravidanza deve essere esclusa.

Se il farmaco è somministrato durante la gravidanza può verificarsi un aborto spontaneo.

Allattamento

Non è noto se leuprorelina acetato viene escreto nel latte materno; pertanto Poltrate non deve essere usato nelle madri che allattano. Vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni.

Fertilità

Studi sugli animali hanno mostrato che leuprorelina può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari può essere compromessa a causa di disturbi della vista e capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse osservate con Poltrate sono principalmente dovute all'azione farmacologica specifica del medicinale, ovvero ad aumenti e riduzioni di alcuni livelli ormonali.

Uomini

Se non diversamente specificato, il seguente profilo di sicurezza di Poltrate si basa sui risultati di uno studio clinico di fase III in cui pazienti affetti da cancro della prostata sono stati trattati con sei dosi mensili di Poltrate somministrate per via intramuscolare e monitorati per un periodo complessivo di 26 settimane. La maggior parte degli effetti indesiderati segnalati correlati al trattamento sono stati quelli abituali associati alla terapia con soppressione della produzione di testosterone.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate con Poltrate sono state vampate di calore, dolore in sede di iniezione, irritazione in sede di iniezione, sudorazione notturna e cefalea.

Le seguenti reazioni avverse risultanti da studi clinici sono elencate secondo una classificazione per sistemi e organi e in ordine decrescente di frequenza (molto comune: $\geq 1/10$; comune: $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; raro: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; molto raro: $< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Numero e frequenza delle reazioni avverse durante la terapia di Poltrate 3,75 mg negli uomini.

| SOC | Molto comune | Comune | Non comune | Non nota |
|--|---------------------|-----------------------|---|-----------------|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | aumento dell'appetito | anoressia, ipercolesterolemia, iperlipidemia | |
| Disturbi psichiatrici | | | disturbi del sonno, insonnia, libido diminuita, | |

| SOC | Molto comune | Comune | Non comune | Non nota |
|--|-------------------|---|--|---|
| | | | cambiamenti di umore e depressione* | |
| Patologie del sistema nervoso | | cefalea | sonnolenza | ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | vertigine | |
| Patologie vascolari | vampate di calore | | | |
| Patologie gastrointestinali | | | dolore addominale inferiore, diarrea, nausea, vomito | |
| Patologie epatobiliari | | | iperbilirubinemia | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | iperidrosi, sudorazione notturna, sudorazione fredda | edema periorbitale, orticaria, prurito | sindrome di Stevens - Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea tossica, eritema multiforme |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | | mal di schiena | artralgia, spasmi muscolari, dolore alle estremità | |
| Patologie renali e urinarie | | | ritenzione urinaria, incontinenza urinaria, pollachiuria | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | malattia polmonare interstiziale |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | disfunzione erettile | tumefazione mammaria, dolorabilità mammaria, mancata eiaculazione | |
| Patologie cardiache | | | | Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | | stanchezza, astenia, piressia, reazioni avverse locali (vedi tabella 2) | debolezza, sensazione di caldo e freddo, sensazione di agitazione | |
| Esami diagnostici | | | AST aumentata, ALT aumentata, bilirubina aumentata, gamma glutamil transferasi aumentata | |

* in uno studio post-marketing la frequenza delle alterazioni dell'umore e della depressione nei pazienti a lungo termine è risultata comune.

In termini di gravità, il 98% di tutti gli effetti indesiderati correlati al trattamento sono stati lievi o moderati. L'ottantanove per cento (89%) delle vampate di calore sono state segnalate come lievi e il nove per cento (9%) come moderate. Due casi di vampate di calore (0,2%) sono state segnalate come gravi.

Durante lo studio, 29 pazienti (18,1%) hanno segnalato un totale di 35 reazioni avverse locali (LAR) in sede di iniezione.

Le reazioni avverse locali correlate a 3,75 mg di Poltrate sono quelle di solito indicate con altri prodotti simili somministrati mediante iniezione intramuscolare. Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state dolore in sede di iniezione, irritazione in sede di iniezione, fastidio in sede di iniezione, livido in sede di iniezione ed eritema. Le reazioni avverse non comuni segnalate hanno riguardato reazioni in sede di iniezione, gonfiore, traumatismo ed emorragia (tabella 2).

Tabella 2. Frequenza dei pazienti con reazioni avverse locali durante la terapia con Poltrate.

| SOC primario* | Pazienti con LAR correlate |
|---|-----------------------------------|
| PT: patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione | di % |
| Comune | |
| Dolore in sede di iniezione | 8,1 |
| Irritazione in sede di iniezione | 4,4 |
| Fastidio in sede di iniezione | 1,9 |
| Eritema in sede di iniezione | 1,3 |
| Lividi in sede di iniezione | 1,3 |
| Non comune | 0,6 |
| Reazione in sede di iniezione | 0,6 |
| Gonfiore in sede di iniezione | |
| Lesione in sede di iniezione | 0,6 |
| Emorragia in sede di iniezione | 0,6 |

*Pazienti che possono rientrare in più categorie; LAR: reazioni avverse locali; SOC: Classificazione per sistemi e organi

In caso di ripetute somministrazioni di Poltrate, come reazioni avverse locali ricorrenti sono state segnalate gonfiore (0,6%), dolore (0,6%), livido (0,6%) e irritazione (0,6%). Questi eventi sono stati tutti riportati come non gravi e lievi. Nessun paziente ha interrotto la terapia a causa di reazioni avverse locali.

Nello studio clinico di fase I CRO-02-43 condotto su soggetti sani con somministrazione di 7,5 mg di Poltrate in dose singola, è stato segnalato un solo caso di indurimento in sede di iniezione.

Altri effetti indesiderati segnalati in seguito al trattamento con leuprorelina acetato sono stati impotenza, diminuzione della libido (entrambe conseguenze farmacologiche della privazione di testosterone), edema periferico, embolia polmonare, palpitazioni, mialgia, debolezza muscolare, brividi, dispnea, vertigini periferiche, eruzione cutanea, amnesia, disturbi visivi e sensibilità della cute. L'infarto da adenoma ipofisario preesistente è stato segnalato raramente dopo la somministrazione di agonisti dell'LHRH, sia a breve che a lungo termine. Vi sono state rare segnalazioni di trombocitopenia e leucopenia. Sono stati segnalati alterazioni nella tolleranza al glucosio.

Donne

Sono stati segnalati casi di tromboembolia venosa e arteriosa grave, inclusi trombosi venosa profonda, embolia polmonare, infarto miocardico, ictus e attacco ischemico transitorio. Benché in alcuni casi sia stata segnalata una relazione temporale, nella maggior parte dei casi i fattori di rischio o l'uso

concomitante di farmaci sono stati elementi confondenti. Non è noto se vi sia un'associazione causale tra l'uso di agonisti del GnRH e questi eventi.

Gli eventi avversi maggiormente ricorrenti con leuprorelina sono associati all'ipoestrogenismo; quelli più frequentemente segnalati sono vampate di calore, sbalzi d'umore inclusi depressione (occasionalmente grave) e secchezza vaginale. I livelli di estrogeni tornano nella norma all'interruzione del trattamento. Lo stato di ipoestrogenismo porta ad una diminuzione lieve della densità ossea durante il trattamento, che a volte non è reversibile (vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni della densità minerale ossea: in studi clinici controllati, pazienti con endometriosi (sei mesi di terapia) o fibromi dell'utero (tre mesi di terapia) sono state trattate con leuprolide a rilascio prolungato 3,75 mg. Nelle pazienti con endometriosi, la densità ossea vertebrale misurata tramite dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) si è ridotta in media del 3,9% a sei mesi rispetto al valore pretrattamento. In quelle pazienti che sono state esaminate 6 o 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento, la densità ossea media è tornata ai valori iniziali entro il 2%. Quando leuprolide a rilascio prolungato 3,75 mg è stato somministrato per tre mesi a pazienti con fibromi dell'utero, la densità minerale ossea trabecolare vertebrale valutata con quantitative digital radiography (QDR) ha rivelato una riduzione media del 2,7% rispetto al basale. Sei mesi dopo l'interruzione della terapia è stato osservato un trend verso il recupero.

La tabella seguente elenca le reazioni avverse con leuprorelina basate sull'esperienza maturata dagli studi clinici in pazienti con fibromi dell'utero, endometriosi, carcinoma della mammella e protezione ovarica e dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono raggruppate secondo la classificazione per sistemi e organi di MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3. Numero e frequenza delle reazioni avverse durante la terapia con leuprorelina acetato 3,75 mg nelle donne.

| SOC | Molto comune | Comune | Non comune | Molto raro | Non nota |
|---|--------------|---|-----------------------------------|------------|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | | | anemia (segnalata nei medicinali di questa classe), trombocitopenia, leucopenia |
| Disturbi del sistema immunitario | | | | | reazioni di ipersensibilità (inclusa eruzione cutanea, prurito, orticaria e raramente, respiro sibilante e polmonite interstiziale, reazioni anafilattiche) |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | fluttuazione del peso | appetite ridotto, lipidi anormali | | tolleranza al glucosio anormale, che può avere effetti sul controllo del diabete |
| Disturbi psichiatrici | insonnia | umore alterato depressione (vedere paragrafo 4.4) | | | |

| SOC | Molto comune | Comune | Non comune | Molto raro | Non nota |
|---|----------------------------------|---|--|---|---|
| Patologie del sistema nervoso | cefalea (occasionalmente severa) | parestesia, capogiro | | è stata segnalata emorragia dell'ipofisi in seguito alla somministrazione iniziale in pazienti con adenoma dell'ipofisi | paralisi (vedere paragrafo 4.4), crisi epilettiche, ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'occhio | | | compromissione della visione | | |
| Patologie cardiache | | | palpitazioni | | |
| Patologie vascolari | vampate di calore | | | | embolia polmonare, ipertensione, ipotensione (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie gastrointestinali | | nausea | diarrea, vomito | | |
| Patologie epatobiliari | | | prova di funzionalità epatica anormale (solitamente transitoria) | | funzione epatica anormale, ittero |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | Perdita di capelli | | sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea tossica, eritema multiforme |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo | | artralgia, debolezza muscolare | mialgia | | frattura spinale (vedere paragrafo 4.4), riduzione della massa ossea che può verificarsi con l'uso degli agonisti del GnRH |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | | | malattia polmonare interstiziale |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | dolorabilità mammaria, atrofia mammaria, secchezza vulvovaginale | | | emorragia vaginale |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | | edema periferico, reazioni avverse periferiche locali (vedere tabella 2)* | piressia, stanchezza | | |

*basato sullo studio clinico con Poltrate 3,75 mg in pazienti con carcinoma della prostata.

Nelle donne con carcinoma della mammella allo stadio iniziale trattate con un agonista del GnRH in combinazione con tamoxifene o un inibitore dell'aromatasi, le reazioni avverse più comunemente

osservate hanno incluso vampate di calore, patologie muscoloscheletriche, stanchezza, insonnia iperidrosi, secchezza vulvovaginale e depressione.

Popolazione pediatrica

Nella fase iniziale della terapia, si verifica un aumento a breve termine del livello dell'ormone sessuale (fenomeno "Flare-up"), seguito da un calo ai valori del range pre-puberale. A causa di questo effetto farmacologico, possono verificarsi eventi avversi, in particolare all'inizio del trattamento.

Le seguenti reazioni avverse provenienti dalle indagini cliniche sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in ordine decrescente di incidenza (comune: 1/100, <1/10; non comune: ≥1/1 000, <1/100; molto raro: < 1/10 000 e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)).

Tabella 4. Numero e frequenza delle reazioni avverse durante la terapia con leuprorelina acetato 3,75 mg nella fascia pediatrica.

| SOC | Comune | Molto raro | Non nota |
|---|---|--|---|
| Disturbi psichiatrici | labilità emotiva | | |
| Patologie del sistema nervoso | cefalea | Come per altri medicinali di questa classe, sono stati segnalati casi molto rari di apoplezia dell'ipofisi in seguito alla somministrazione iniziale in pazienti con adenoma dell'ipofisi. | crisi epilettiche ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie gastrointestinali | dolore addominale/ crampi addominali, nausea/vomito | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | acne | | sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea tossica, eritema multiforme |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | malattia polmonare interstiziale |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Sanguinamento della vagina, spotting, perdita** | | |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | reazioni in sede d'iniezione* | | |
| Immune system diseases and symptoms | | reazioni allergiche generali (febbre, eruzione cutanea, ad es. prurito, reazioni anafilattiche | |

*basato sullo studio clinico con Poltrate 3,75 mg in pazienti con carcinoma della prostata.

**In generale, la presenza di perdite vaginali con il trattamento continuato (successivamente alla possibile emorragia da sospensione nel primo mese di trattamento) deve essere valutata come un segno di potenziale sottodosaggio. La soppressione ipofisaria deve quindi essere determinata attraverso il test LHRH.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza clinica sugli effetti di un sovradosaggio acuto con Poltrate o leuprorelina acetato. Negli studi clinici che hanno previsto la somministrazione quotidiana per via sottocutanea di leuprorelina acetato in pazienti con carcinoma della prostata, dosi fino a 20 mg/giorno per un massimo di due anni non hanno causato reazioni avverse diverse da quelle osservate con la dose da 1 mg/giorno.

In studi condotti su animali, dosi fino a 500 volte la dose raccomandata nell'uomo hanno portato a dispnea, diminuzione dell'attività e irritazione locale in sede di iniezione. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente monitorato e la gestione deve essere sintomatica e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica; Terapia endocrina. Ormoni e sostanze correlate. Analoghi dell'ormone di rilascio della gonadotropina; Codice ATC: L02AE02.

Meccanismo d'azione

Il nome chimico della leuprorelina acetato è 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptofyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-etilamide.

La leuprorelina acetato è inattiva se somministrata per via orale a causa della scarsa permeabilità della membrana e di una pressoché totale inattivazione da parte degli enzimi proteolitici intestinali.

La leuprorelina acetato ha potenti proprietà agoniste dell'LHRH se somministrata nel corso di una terapia di breve durata e intermittente, tuttavia, quando somministrata in continuo, non nella modalità pulsatile, gli analoghi dell'LHRH inducono l'inibizione della secrezione di gonadotropina e la soppressione della steroidogenesi testicolare e ovarica. Questo effetto è reversibile con l'interruzione della terapia.

Effetti farmacodinamici

Legandosi ai recettori ipofisari dell'LHRH la leuprorelina acetato produce un aumento iniziale dei livelli circolanti di ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH), sia negli uomini che nelle donne. Negli uomini, livelli di testosterone inizialmente elevati in risposta al rilascio di LH scendono ai livelli di castrazione in circa 2-4 settimane. Nelle donne in premenopausa i livelli di estradiolo diminuiranno ai livelli postmenopausa entro un mese dall'inizio del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

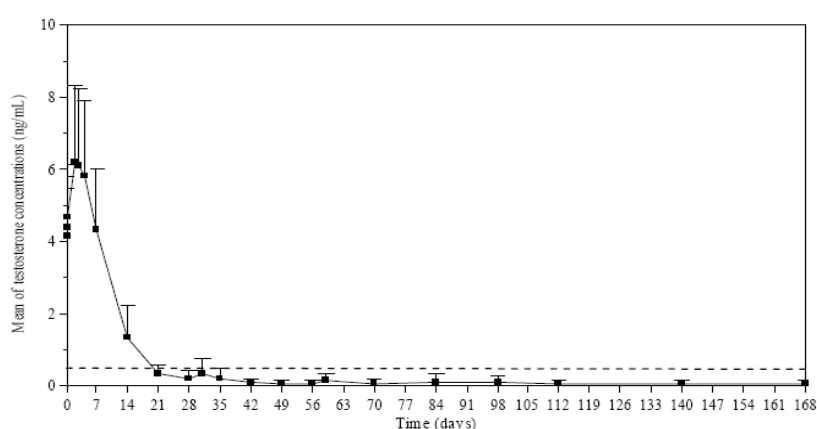
Uomini

In uno studio clinico in aperto, multicentrico, a dosi ripetute di Poltrate sono stati arruolati 160 pazienti affetti da carcinoma della prostata e mai sottoposti a precedente terapia oncologica sistemica, terapia ormonale per il trattamento del cancro alla prostata, precedente chirurgia prostatica o orchietomia.

L'obiettivo era determinare l'efficacia e la sicurezza di Poltrate somministrato a pazienti con cancro alla prostata che potrebbero trarre beneficio dalla terapia di deprivazione androgenica. Poltrate è stato somministrato per via intramuscolare in 6 dosi mensili.

I livelli di testosterone sono stati monitorati in diversi giorni nel corso di 168 giorni. Come previsto, dopo la prima iniezione i livelli medi di testosterone aumentavano rapidamente rispetto ai livelli basali ($4,119 \pm 1,341$ ng/ml), raggiungendo livelli di picco (C_{max}) di $6,598 \pm 2,249$ ng/ml al terzo giorno. Dopo il picco i livelli di testosterone sono scesi e, dopo 21 giorni, il 78,7% dei pazienti valutabili aveva raggiunto la castrazione medica (definita come testosterone inferiore a 0,5 ng/ml). Al giorno 28 il 96,8 % dei pazienti ha raggiunto i livelli di castrazione, mentre il 73,1 % ha raggiunto livelli di $\leq 0,2$ ng/ml (Figura 1).

Figura 1. Media (\pm DS) dei livelli plasmatici di testosterone durante il trattamento con sei iniezioni IM mensili con 3,75 mg di Poltrate



Gli endpoint secondari di efficacia includevano la determinazione dei livelli sierici di LH, FSH e le concentrazioni di PSA. Al giorno 14 e al giorno 4 dopo la prima iniezione di Poltrate, la media dei livelli sierici di LH e FSH è scesa al di sotto delle concentrazioni basali. Le concentrazioni sono rimaste ben al di sotto dei valori basali dal giorno 28 sino alla fine dello studio. Durante il trattamento, la media dei livelli sierici di PSA è gradualmente diminuita (primo mese) per poi rimanere costantemente sotto il livello basale fino alla fine dello studio. Tuttavia, nel corso dello studio è stata osservata una larga variabilità inter-individuale nelle concentrazioni di PSA.

La frequenza della risposta acuta su quella cronica è stata del 10,5 % e la frequenza della risposta con aumento del testosterone è stata dell'11,8 %. Non sono stati segnalati eventi avversi correlati al farmaco che suggeriscono "flare" clinico di testosterone (ritenzione urinaria, compressione del midollo spinale o esacerbazione del dolore osseo) in nessuno dei pazienti che hanno evidenziato un effetto di aumento del testosterone.

Donne

Donne (conservazione della funzione ovarica)

In sei studi osservazionali leuprorelina somministrata mensilmente con chemioterapia ha mostrato di avere un effetto protettivo (come valutato da misure cliniche e sintomi di insufficienza ovarica precoce) sulle successiva funzione ovarica. In uno studio prospettico randomizzato controllato in giovani donne in premenopausa con carcinoma della mammella HR positivo e HR negativo sottoposte a chemioterapia,

il trattamento concomitante mensile con leuprorelina ha ridotto il rischio di sviluppare insufficienza ovarica precoce.

Popolazione pediatrica

Si verifica soppressione reversibile del rilascio ipofisario di gonadotropine con una conseguente diminuzione dei livelli di estradiolo (E2) o di testosterone a valori compresi nel range pre-puberale.

La stimolazione gonadica iniziale (flare-up) può causare sanguinamento vaginale in ragazze che sono già nella fase post-menarca all'inizio del trattamento. Può verificarsi sanguinamento da sospensione all'inizio del trattamento. L'emorragia si interrompe normalmente alla prosecuzione del trattamento.

Possono essere dimostrati i seguenti effetti terapeutici:

- Soppressione dei livelli di gonadotropina basale e stimolata a livelli pre-puberali;
- Soppressione dei livelli di ormoni sessuali prematuramente aumentati con ripristino dei valori pre-puberali e arresto del ciclo mestruale precoce;
- Arresto/involuzione dello sviluppo puberale somatico (stadi di Tanner);
- Miglioramento/normalizzazione del rapporto tra età cronologica ed età ossea;
- Prevenzione della progressiva accelerazione dell'età ossea;
- Diminuzione della velocità di crescita e sua normalizzazione;
- Aumento dell'altezza finale.

Il risultato del trattamento è la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi attivato patologicamente e prematuramente secondo l'età prepuberale.

In uno studio clinico a lungo termine nei bambini trattati con leuprorelina a dosi fino a 15 mg mensili per > 4 anni, è stata osservata la ripresa della progressione puberale dopo l'interruzione del trattamento. Il follow-up di 20 soggetti di sesso femminile in età adulta ha mostrato cicli mestruali normali nell'80% e 12 gravidanze in 7 dei 20 soggetti, tra cui gravidanze multiple per 4 soggetti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo tre iniezioni mensili di Poltrate in un campione di pazienti affetti da cancro della prostata (n=12), la massima concentrazione plasmatica di leuprorelina acetato è risultata essere simile in tutti e tre i cicli. Dopo la prima somministrazione (0-28 giorni), la C_{max} è stata di $13.145,6 \pm 3.070,6$ pg/ml. Il tempo mediano per raggiungere la C_{max} (T_{max}) è stato di 0,04 giorni, ovvero corrispondente a 0,96 ore (intervallo di 0,96 – 4,08 ore).

Distribuzione

Nessuno studio della distribuzione del medicinale è stato condotto con Poltrate. Tuttavia, su pazienti volontari sani di sesso maschile, la media del volume di distribuzione della leuprorelina acetato allo stato stazionario dopo una dose di 1,0 mg somministrata in bolo per via endovenosa (EV) è stata di 27 l. Il legame alle proteine plasmatiche umane *in vitro* variava dal 43 al 49%.

Biotrasformazione

Nessuno studio del metabolismo del medicinale è stato condotto con Poltrate. Tuttavia, in pazienti volontari sani di sesso maschile, la somministrazione in bolo per EV di una dose di 1,0 mg di leuprorelina acetato ha rivelato che la clearance sistemica media è stata di 7,6 l /ora, con un'emivita finale di eliminazione di circa 3 ore sulla base di un modello a due compartimenti.

Si prevede che la leuprorelina venga metabolizzata in peptidi inattivi più piccoli che possono essere escreti o ulteriormente catabolizzati.

Eliminazione

Nessuno studio sull'escrezione del medicinale è stato condotto con Poltrate. Tuttavia, in seguito alla somministrazione di leuprorelina acetato in 3 pazienti, meno del 5% della dose è stata recuperata come farmaco originario (*parent drug*) e metabolita "M-I" nelle urine.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale/epatica

La farmacocinetica del medicinale in pazienti con funzionalità epatica e renale compromessa non è stata determinata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità condotti con leuprorelina acetato.

Come previsto dalle proprietà farmacologiche note, studi non clinici hanno mostrato effetti sul sistema riproduttivo, che sono stati reversibili. Negli studi di tossicità riproduttiva, la leuprorelina acetato non ha mostrato teratogenicità. Tuttavia, embriotossicità/mortalità è stata osservata nei conigli.

Studi di cancerogenicità condotti nei ratti trattati con leuprorelina acetato somministrata per via sottocutanea (da 0,6 a 4 mg/kg/giorno), hanno mostrato un aumento correlato alla dose di adenomi ipofisari. È stato inoltre osservato un aumento significativo, ma non correlato alla dose, degli adenomi delle cellule delle isole pancreatiche nei ratti di sesso femminile e degli adenomi delle cellule interstiziali del testicolo nei ratti di sesso maschile, osservando una più alta incidenza nel gruppo a basso dosaggio. La somministrazione di leuprorelina acetato ha comportato un'inibizione della crescita di alcuni tumori ormone dipendenti (tumori della prostata in ratti di sesso maschile Noble e Dunning e tumori mammari indotti dal DMBA nei ratti di sesso femminile). Nessun effetto simile è stato osservato negli studi di carcinogenesi condotti sul topo. Nessuno studio di cancerogenesi è stato condotto con Poltrate.

Gli studi con leuprorelina acetato hanno mostrato che il prodotto non era mutageno in una serie di analisi *in vitro* e *in vivo*. Nessuno studio di mutagenicità è stato condotto con Poltrate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti del liofilizzato (flaconcino):

Polisorbato 80
Mannitolo (E-421)
Carmellosa sodica (E-466)
Trietile citrato
Acido poli(lattico-co-glicolico) (PLGA)

Eccipienti del solvente (siringa preriempita):

Mannitolo (E-421)
Idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Nessun altro solvente può essere utilizzato per la ricostituzione del Poltrate in polvere al di fuori del solvente sterile fornito all'interno della confezione di Poltrate.

6.3 Periodo di validità

3 anni in confezione chiusa.

Una volta ricostituita con il solvente la sospensione deve essere immediatamente somministrata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni kit commerciale comprende:

1. Un (1) flaconcino di vetro di tipo I contenente 3,75 mg di leuprorelina acetato liofilizzata in polvere, sigillato con tappo in bromobutile e sigillo in alluminio con flip off di plastica.
2. Una (1) siringa di vetro di tipo I preriempita contenente 2 ml di solvente sigillato con tappo in elastomero.
3. Un (1) sistema adattatore in policarbonato / HDPE incluso un (1) ago sterile da 20 gauge.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modo di somministrazione



Il flaconcino di Poltrate deve essere ricostituito immediatamente prima della somministrazione per singola iniezione intramuscolare. Assicurarsi di adottare una tecnica asettica.

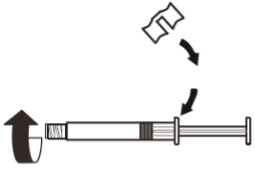
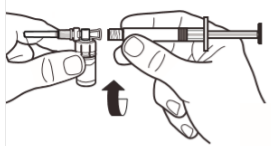
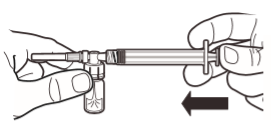
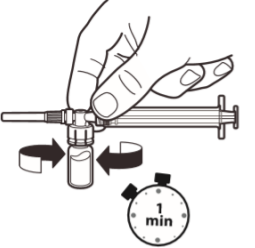
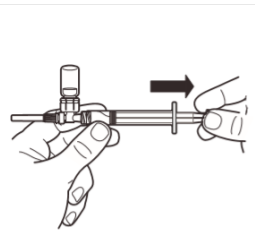
La soluzione ricostituita è una sospensione di colore bianco lattiginoso.

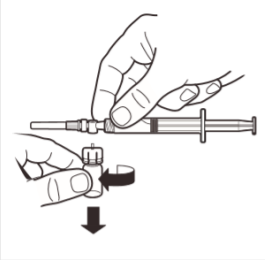

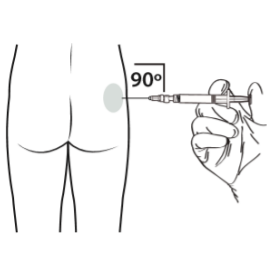
Utilizzare il solvente incluso nel kit del prodotto. **Non è possibile utilizzare altro solvente per la ricostituzione di Poltrate.**

Il prodotto è concepito per singola iniezione. La soluzione non utilizzata deve essere gettata.

Ricostituire Poltrate in base alle istruzioni seguenti. Leggere attentamente prima di somministrare il prodotto:

| | |
|--|--|
| <p>1</p>  | <p><u>Togliere completamente la capsula di chiusura flip-off</u> dalla parte superiore del flaconcino, scoprendo il tappo di gomma. Verificare che sul flaconcino non rimanga nessuna parte della capsula di chiusura flip-off.</p> |
| <p>2</p>  | <p>Mettere il flaconcino in posizione verticale su un tavolo. Togliere la copertura del blister contenente l'adattatore del flaconcino (MIXJECT). Non estrarre l'adattatore del flaconcino dal blister. Porre il blister contenente l'adattatore del flaconcino sulla parte superiore del</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>flaconcino, in posizione stabile, perforando il flaconcino mentre lo si tiene completamente in verticale. Premere delicatamente verso il basso fino a quando si avverte che scatta in posizione.</p> |
| <p>3</p>  | <p>Apporre l'impugnatura bianca sulla siringa fino a farla scattare. Svitare il cappuccio di gomma della siringa in senso antiorario.</p> <p>Quindi rimuovere il blister dal MIXJECT.</p> |
| <p>4</p>  | <p>Collegare la siringa all'adattatore per flaconcino avvitandola in senso orario. Ruotare delicatamente la siringa fino a quando smette di girare per garantire un fissaggio solido.</p> |
| <p>5</p>  | <p>Mantenendo la siringa e il flaconcino saldamente accoppiati in posizione dritta, premere lentamente lo stantuffo per trasferire completamente il diluente nella fiala.</p> |
| <p>6</p>  | <p>Con la siringa ancora applicata alla fiala, agitare delicatamente la fiala per circa un minuto fino ad ottenere una sospensione uniforme di colore bianco latte.</p> <p>Per evitare la separazione della sospensione, procedere senza indugio ai passaggi successivi.</p> |
| <p>7</p>  | <p>Capovolgere il sistema MIXJECT in modo che la fiala sia nella parte superiore. Afferrare saldamente il sistema MIXJECT dalla siringa e tirare lentamente indietro lo stantuffo per aspirare il prodotto ricostituito nella siringa.</p> <p>Qualche parte del prodotto può rimanere attaccata alla parete della fiala. Questo è da considerarsi normale.</p> |

| | | |
|----|---|---|
| 8 |  | <p>Scollegare l'adattatore del flaconcino dal sistema - siringa MIXJECT: afferrare saldamente la siringa e girare il flaconcino (afferrando il cappuccio di plastica dell'adattatore) in senso orario.</p> |
| 9 |  | <p>Mantenere la siringa in posizione VERTICALE. Con la mano opposta tirare il cappuccio dell'ago verso l'alto. Far avanzare lo stantuffo per espellere l'aria dalla siringa. La siringa contenente il prodotto è pronta per la somministrazione immediata.</p> |
| 10 |  | <p>Effettuare l'iniezione intramuscolare inserendo l'ago con un angolo di 90 gradi nella regione glutea. Assicurarsi che venga iniettata l'intera quantità del prodotto. I siti di iniezione dovrebbero essere alternati.</p> |

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sophos Biotech S.r.l.
Via Modica, 6
20143 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041465016 -"3,75 MG POLVERE E SOLVENTE PER SOSPENSIONE INIETTABILE A RILASCIO PROLUNGATO"
1 FLACONCINO POLVERE + 1 SIRINGA PRERIEMPITA 2 ML SOLVENTE + 1 ADATTATORE + 1 AGO STERILE 20G

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2014
Data del Rinnovo più recente: Febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2026.