

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Poltrate 22,5 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 22,5 mg di leuprorelina acetato (equivalente a 21,42 mg di leuprorelina in base libera).
1 ml di sospensione ricostituita contiene 11,25 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 da bianco a biancastro.

Solvente: soluzione limpida, incolore e senza particelle (pH 5,0 – 7,0).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Poltrate 22,5 mg è indicato per il trattamento palliativo del cancro della prostata avanzato ormone dipendente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose abitualmente raccomandata di Poltrate è di 22,5 mg presentata come un'iniezione a rilascio prolungato per tre mesi e somministrata come iniezione intramuscolare singola ogni tre mesi.

La dose di Poltrate 22,5 mg che permette il rilascio continuo di leuprorelina acetato per un periodo di tre mesi è incorporata in una formulazione a rilascio prolungato. La polvere liofilizzata deve essere ricostituita e somministrata come iniezione intramuscolare singola ogni tre mesi. È necessario evitare la somministrazione endoarteriosa o endovenosa. Il flaconcino contenente microsferi di Poltrate in polvere deve essere ricostituito immediatamente prima della somministrazione per iniezione intramuscolare. Analogamente ad altri farmaci somministrati mediante iniezione, la sede dell'iniezione deve essere cambiata periodicamente.

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

La risposta alla terapia con Poltrate deve essere monitorata misurando periodicamente i livelli sierici di testosterone e anche i livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Gli studi clinici hanno dimostrato che i livelli di testosterone aumentano nel corso dei primi 4 giorni di trattamento nella maggior parte dei pazienti non sottoposti a orchiectomia. Successivamente si riducono al di sotto dei livelli di castrazione medica nell'arco di 3-4 settimane. Una volta raggiunti, i livelli di castrazione (definiti come concentrazioni di testosterone uguali o inferiori a 0,5 ng/ml) sono mantenuti per l'intera durata del trattamento.

Qualora la risposta di un paziente si riveli subottimale, è consigliabile verificare che i livelli di testosterone sierico abbiano raggiunto o mantengano i livelli di castrazione. Aumenti transitori dei livelli della fosfatasi acida si verificano talvolta precocemente nel periodo di trattamento, ma di solito ritornano ai valori normali o quasi normali entro la 4^o settimana di trattamento.

Durata del trattamento

Poltrate 22,5 mg deve essere somministrato ogni tre mesi come iniezione intramuscolare.

Come regola, la terapia del cancro della prostata avanzato, con Poltrate 22,5 mg, prevede un trattamento a lungo termine e non deve essere interrotta quando si verifica remissione o miglioramento.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Poltrate 22,5 mg in pazienti pediatrici non sono state stabilite. Per questo, Poltrate 22,5 mg non è raccomandato in bambini o adolescenti fino a che saranno disponibili dati di sicurezza e di efficacia.

Compromissione renale ed epatica

La farmacocinetica di Poltrate 22,5 mg in pazienti con compromissione epatica e renale non è stata determinata.

Anziani

Nello studio clinico per Poltrate 22,5 mg, l'età media dei soggetti studiati era 71,0±9,02 anni. Per questo, le informazioni riflettono la farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di Poltrate 22,5 mg in questa popolazione.

Modo di somministrazione

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

Poltrate deve essere somministrato solo per via intramuscolare. Non somministrare per alcuna delle altre vie. Se per errore viene somministrato per via sottocutanea, il paziente deve essere attentamente monitorato in quanto non sono disponibili dati per Poltrate 22,5 mg riguardo ad altre vie di somministrazione che non siano quella

intramuscolare. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere il **paragrafo 6.6**.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, agli analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1. Sono stati riportati in letteratura medica casi di reazioni anafilattiche ad analoghi di LHRH o agonisti di LHRH sintetici.

Orchiectomia pregressa.

Poltrate 22,5 mg non deve essere usato come unico trattamento in pazienti con cancro alla prostata e con evidenza di compressione spinale o metastasi spinali.

Poltrate 22,5 mg non è indicato per l'uso nelle donne.

Poltrate 22,5 mg non è indicato per l'uso nei pazienti pediatrici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con altri agonisti dell'LHRH, può verificarsi un aumento transitorio delle concentrazioni sieriche di testosterone nelle fasi iniziali del trattamento con Poltrate 22,5 mg. In alcuni casi questo può essere associato con un "flare" (graduale aumento) o con una esacerbazione della crescita del tumore che causa un peggioramento temporaneo dei sintomi del cancro prostatico. Questi sintomi solitamente regrediscono con il proseguimento della terapia (vedere **paragrafo 4.8**). Il "flare" si può manifestare, in alcuni casi, con sintomi sistemici o neurologici (ad esempio dolore osseo...). Inoltre, con altri agonisti di LHRH, sono stati descritti casi di atrofia testicolare e ginecomastia.

Il trattamento deve essere interrotto immediatamente se il paziente sviluppa segni o sintomi indicativi di anafilassi/reazione anafilattica (dispnea, asma, rinite, edema angioneurotico o della glottide, ipotensione, orticaria, eritema, prurito o polmonite interstiziale). I pazienti devono essere informati prima di iniziare il trattamento, con l'avvertenza di interromperlo e consultare il medico, se si verifica uno qualsiasi dei sintomi succitati. I pazienti che hanno manifestato una reazione di ipersensibilità alla leuprorelina devono essere attentamente monitorati e non devono ricevere una nuova somministrazione di Poltrate 22,5 mg.

In pazienti trattati con leuprorelina acetato sono stati osservati casi isolati di ostruzione ureterale (con o senza ematuria) e compressione del midollo spinale o lesioni vertebrali metastatiche, che possono contribuire alla paralisi con o senza complicazioni fatali. I pazienti a rischio di ostruzione ureterale, compressione del midollo spinale o lesioni vertebrali metastatiche devono essere considerati con attenzione e strettamente supervisionati nelle prime

settimane di trattamento. Questi pazienti devono essere considerati per il trattamento profilattico con anti-androgeni.

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

Esiste un maggior rischio di incidenza di depressione (che può essere grave) in pazienti sottoposti a trattamento con agonisti del GnRH, come leuprorelina acetato. I pazienti devono essere informati in maniera adeguata e trattati in modo appropriato se compaiono i sintomi.

Una diminuita densità ossea è stata riportata nella letteratura medica in uomini che erano stati sottoposti a orchiectomia o che erano stati trattati con un agonista dell'LHRH. L'aggiunta di una terapia anti-androgenica al regime di trattamento riduce la perdita ossea, ma aumenta il rischio di altri effetti indesiderati come problemi di coagulazione ed edema. Se viene utilizzato un anti-androgeno per un periodo prolungato, si deve prestare la necessaria attenzione alle controindicazioni e alle precauzioni associate all'uso prolungato dello stesso. I pazienti a rischio di o con anamnesi medica di osteoporosi devono essere considerati con attenzione e attentamente monitorati durante il trattamento con leuprorelina acetato (vedere **paragrafo 4.8**).

Con l'uso di leuprorelina acetato sono stati riportati casi di disfunzione epatica e ittero con elevati livelli di enzimi epatici. Per questo, deve essere messa in atto un'attenta osservazione e, se necessario, devono essere adottate misure appropriate.

La risposta alla terapia con Poltrate 22,5 mg deve essere monitorata attraverso i parametri clinici e attraverso la misurazione periodica dei livelli sierici di testosterone e PSA.

I pazienti possono presentare disturbi metabolici (per esempio, intolleranza al glucosio o peggioramento di diabete esistente, steatosi epatica), ipertensione, variazioni di peso e disturbi cardiovascolari. Come prevedibile con questa classe di farmaci, può verificarsi lo sviluppo. il peggioramento o l'aggravamento del diabete, quindi i pazienti diabetici possono necessitare un monitoraggio più frequente della glicemia durante il trattamento con Poltrate 22,5 mg. I pazienti ad alto rischio per malattie metaboliche o cardiovascolari devono essere valutati attentamente prima di iniziare il trattamento e monitorati adeguatamente durante la terapia di deprivazione androgenica. La terapia con leuprorelina acetato ha come effetto la soppressione del sistema ipofisi-gonadi. I risultati dei test diagnostici delle funzioni -gonadotrope e gonadiche dell'ipofisi condotti durante e dopo la terapia con leuprorelina acetato possono risultare influenzati.

Un tempo di protrombina aumentato è stato riportato in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato. Leuprorelina acetato deve essere usata con cautela in pazienti con noti disturbi emorragici, con trombocitopenia o in trattamento con anticoagulanti.

Convulsioni sono state riportate con la somministrazione di leuprorelina acetato. Tali casi sono stati osservati in pazienti con anamnesi di convulsioni, epilessia, malattie cerebrovascolari, anomalie o tumori del sistema nervoso centrale e in pazienti soggetti all'assunzione concomitanti di farmaci associati a convulsioni per esempio il bupropione e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Sono state riportate convulsioni in pazienti anche in assenza delle condizioni mediche sopra menzionate.

Leuprorelina acetato deve essere usata con cautela in presenza di malattie cardiovascolari (inclusa l'insufficienza cardiaca congestizia), tromboembolia, edema, depressione, e apoplezia ipofisaria.

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

La terapia di deprivazione da androgeni può prolungare l'intervallo QT.

In pazienti con un'anamnesi di fattori di rischio per il prolungamento di QT e in pazienti che ricevono in concomitanza farmaci che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) i medici devono valutare il rapporto rischio/beneficio, incluso il potenziale sviluppo della torsione di punta, prima di iniziare Poltrate 22,5 mg.

Ipertensione endocranica idiopatica

Nei pazienti che hanno assunto leuprorelina sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri). È necessario avvertire i pazienti in merito ai segni e ai sintomi di ipertensione endocranica idiopatica, inclusa cefalea severa o ricorrente, disturbi della visione e tinnito. In caso di ipertensione endocranica 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).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nessuno studio sulle interazioni farmacocinetiche tra farmaci è stato condotto con leuprorelina acetato. Tuttavia, poiché leuprorelina acetato è un peptide che viene principalmente degradato dalla peptidasi, e non dagli enzimi del citocromo P-450 come rilevato in studi specifici, e il farmaco è legato solo per il 46% circa alle proteine plasmatiche, non ci si aspetta che si verifichino interazioni farmacocinetiche.

Dal momento che il trattamento da deprivazione di androgeni può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di Poltrate 22,5 mg con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT o farmaci in grado di indurre torsioni di punta, come farmaci antiaritmici di classe IA (per esempio chinidina, disopiramide) o classe III (per esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc. deve essere attentamente valutato (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Poltrate 22,5 mg non è indicato per l'uso nelle donne in gravidanza.

L'iniezione di leuprorelina acetato può causare danno fetale quando somministrato a una donna in gravidanza .

Quindi, può verificarsi un aborto spontaneo se il farmaco viene somministrato durante la gravidanza.

Allattamento:

Poltrate 22,5 mg non deve essere usato in donne che allattano al seno.

Fertilità:

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati condotti studi specifici sugli effetti di Poltrate 22,5 mg sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere alterata a causa di disturbi alla vista e capogiri.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di Poltrate 22,5 mg è basato sui risultati di uno studio clinico di fase III effettuato su pazienti con cancro prostatico trattato con due dosi sequenziali intramuscolari somministrate a un intervallo di 3 mesi di Poltrate 22,5 mg e monitorati per un periodo complessivo di 6 mesi. La maggior parte degli effetti indesiderati segnalati, correlati al trattamento, sono soggetti principalmente all'azione farmacologica specifica della leuprorelina acetato e sono associati alla terapia di soppressione del testosterone.

Le reazioni avverse più comunemente riportate con Poltrate 22,5 mg sono vampate di calore, affaticamento, astenia, iperidrosi, nausea e dolore osseo.

Le seguenti reazioni avverse riportate negli studi clinici sono elencate di seguito per classificazione per sistemi e organi e in ordine di incidenza decrescente (molto comuni: $\geq 1/10$; comuni: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco comuni: da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; rari: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; molto rari: $< 1/10.000$).

Tabella 1. Numero e frequenza di ADR durante la terapia con Poltrate 22,5 mg.

Categoria	
SOC	
<i>Frequenza:</i>	PT
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	
<i>Comune:</i>	Diminuzione dell'appetito
<i>Non comune:</i>	Ipercolesterolemia
Disturbi psichiatrici	
<i>Comune:</i>	Insonnia, diminuzione della libido. Uso a lungo termine: variazioni di umore, depressione.
<i>Non comune:</i>	Disturbi del sonno, disturbi emotivi, ansia, rabbia. Uso a breve termine: variazioni di umore, depressione.
Patologie del sistema nervoso	
<i>Comune:</i>	Capogiri
<i>Non comune:</i>	Disgeusia, formicolii, cefalea, letargia
<i>Non nota:</i>	Ipertensione endocranica idiopatica (pseudotumor cerebri) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio	
<i>Non comune:</i>	visione offuscata
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Non comune:</i>	Pleurite
<i>Non nota:</i>	Polmonite, malattia interstiziale polmonare
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
<i>Non comune:</i>	Tinnito
Patologie vascolari	
<i>Molto comune:</i>	Vampate di calore
<i>Comune:</i>	Vampate
Patologie gastrointestinali	
<i>Comune:</i>	Nausea, diarrea
<i>Non comune:</i>	Dolore addominale superiore, costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Comune:</i>	Iperidrosi, prurito, sudori freddi
<i>Non comune:</i>	Papule, eruzione cutanea, prurito generalizzato, sudorazioni notturne
<i>Non nota:</i>	Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN) (vedere paragrafo 4.4), eruzione cutanea tossica, eritema multiforme
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	
<i>Comune:</i>	Dolore osseo, artralgia
<i>Non comune:</i>	Dolore alla schiena, dolore muscoloscheletrico, dolore al collo
Patologie renali e urinarie	
<i>Comune:</i>	Pollachiuria, nicturia, dolori alle vie urinarie, diminuzione del flusso di urina
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Comune:</i>	Disfunzione erettile
<i>Non comune:</i>	Dolore ai capezzoli, dolore pelvico, atrofia testicolare, disturbi testicolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	

<i>Comune:</i>	Affaticamento, astenia, dolore, reazioni avverse locali (vedere tabella 2)
<i>Non comune:</i>	Sensazione di calore, iperidrosi
Esami diagnostici	
<i>Comune:</i>	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dei trigliceridi nel sangue, aumento della creatinina fosfochinasi nel sangue, aumento del glucosio nel sangue
<i>Non comune:</i>	Aumento del calcio nel sangue, aumento della creatinina nel sangue, aumento della lattato deidrogenasi nel sangue, diminuzione del potassio nel sangue, aumento del potassio nel sangue, aumento dell'urea nel sangue, prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma (vedere paragrafi 4.4. e 4.5), intervallo QT ridotto nell'elettrocardiogramma, inversione dell'onda T nell'elettrocardiogramma, aumento della gamma-glutamilttransferasi, diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare, diminuzione dell'ematocrito, test ematologici anomali, diminuzione dell'emoglobina, aumento del volume cellulare medio, diminuzione della conta dei globuli rossi, aumento del volume urinario residuo.

In termini di gravità, l'84,7% di tutti gli effetti indesiderati correlati al trattamento era lieve o moderato. Il più frequentemente segnalato consisteva in vampate di calore (77,3%), il 57,7% delle vampate di calore è stato riportato come lieve e il 17,2% come moderato. Cinque casi di vampate di calore (3,1%) sono stati riportati come gravi.

Un totale di 38 reazioni avverse locali (local adverse reactions, LAR) al sito di iniezione sono state riferite da 24 pazienti (14,7%) durante lo studio.

Le reazioni avverse locali riportate dopo l'iniezione di Poltrate 22,5 mg sono simili alle reazioni avverse locali associate a prodotti simili somministrati per via intramuscolare. Dolore al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione e indurimento al sito di iniezione sono stati quelli più comunemente riportati. Reazioni riportate poco comunemente sono state fastidio al sito di iniezione, orticaria al sito di iniezione, calore al sito di iniezione, dolore al sito di puntura vasale, artralgia, dolore muscoloscheletrico ed emorragia al sito di iniezione (**Tabella 2**)

Tabella 2. Frequenza di pazienti con reazioni avverse locali durante la terapia con Poltrate 22,5 mg.

SOC* primario	Pazienti con LAR correlate
PT: Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	%
<i>Molto comuni</i>	
Dolore al sito di iniezione	10.4
<i>Comune</i>	
Eritema al sito di iniezione	3.1
Indurimento al sito di iniezione	2.5
<i>Non comune</i>	
Fastidio al sito di iniezione	0.6
Orticaria al sito di iniezione	0.6

Calore al sito di iniezione	0.6
Emorragia al sito di iniezione	0.6
Artralgia	0.6
Dolore muscolo-scheletrico	0.6
Dolore al sito di puntura vasale	0.6

*I soggetti possono ricadere in più di una categoria; LAR: reazioni avverse locali; SOC: Classificazione per sistemi e organi.

Questi eventi sono stati tutti riportati come non seri e lievi o moderati in gravità. Nessun paziente ha interrotto la terapia per queste reazioni avverse locali.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati in generale come verificatisi con il trattamento con leuprorelina acetato includono:

edema periferico, embolia polmonare, palpitazioni, mialgia, debolezza muscolare, brividi, vertigini periferiche, eruzione cutanea, amnesia, disturbi visivi e un'alterazione della sensibilità cutanea. Raramente, dopo la somministrazione di agonisti dell'LHRH sia a breve sia a lunga durata d'azione, è stato segnalato infarto di una preesistente adenoma dell'ipofisi. Ci sono state rare segnalazioni di trombocitopenia e leucopenia. Sono state segnalate variazioni della tolleranza al glucosio.

Variazioni della densità ossea

Una diminuita densità ossea è stata riportata nella letteratura medica in uomini che erano stati sottoposti a orchiectomia o che erano stati trattati con analoghi dell'LHRH. Si può prevedere che lunghi periodi di trattamento con la leuprorelina acetato possano provocare segni crescenti di osteoporosi. Riguardo all'aumento del rischio di fratture dovute all'osteoporosi vedere **paragrafo 4.4**.

Esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia

Il trattamento con la leuprorelina acetato può determinare un'esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia nel corso delle prime settimane di trattamento. In caso di aggravamento delle condizioni quali metastasi vertebrali e/o ostruzione delle vie urinarie o ematuria, possono verificarsi disturbi neurologici quali debolezza e/o parestesia degli arti inferiori o peggioramento dei sintomi urinari (vedere **paragrafo 4.4**).

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 all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza clinica degli effetti di un sovradosaggio acuto di Poltrate 22,5 mg o di leuprorelina acetato. Negli studi clinici che utilizzavano leuprorelina acetato quotidianamente in pazienti con cancro prostatico, dosi fino a 20 mg/giorno fino a due anni non hanno causato effetti indesiderati differenti da quelli osservati con la dose da 1 mg/giorno.

In studi su animali, dosi fino a 500 volte la dose raccomandata nell'uomo hanno avuto come effetto dispnea, diminuzione dell'attività e irritazione locale al sito di iniezione. In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere attentamente controllati e sottoposti a trattamento sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Terapia endocrina. Ormoni e agenti correlati. Analoghi dell'ormone di rilascio della gonadotropina; codice ATC: L02AE02.

Meccanismo d'azione

Il nome chimico della leuprorelina acetato è 5-oxo-L-prolil-L-istidil-L-triptofil-L-seril-L-tirosil-D-leucil-L-leucil-L-arginil-L-prolil-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 somministrati in continuo, non nella modalità pulsatile, gli analoghi dell'LHRH inducono l'inibizione della secrezione di gonadotropina e la soppressione della steroidogenesi testicolare.

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), portando ad un aumento acuto dei livelli di testosterone e dei livelli di diidrotestosterone. Tuttavia, entro 5-8 giorni dopo la somministrazione del farmaco, gli analoghi dell'LHRH producono una desensibilizzazione del complesso di recettori dell'LHRH e/o una down-regulation della ghiandola ipofisaria anteriore. A causa della minore presenza di recettori sulla superficie cellulare, la stimolazione cellulare diminuisce, comportando una riduzione della sintesi e della secrezione di gonadotropina. Alla fine, dopo diverse settimane di terapia con agonisti dell'LHRH, la secrezione di LH e FSH è soppressa. Di

conseguenza, le cellule di Leydig nei testicoli cessano di produrre il testosterone e la concentrazione di testosterone sierico diminuisce ad un livello di castrazione (meno di 0,5 ng/ml) in circa 2-4 settimane dall'inizio del trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

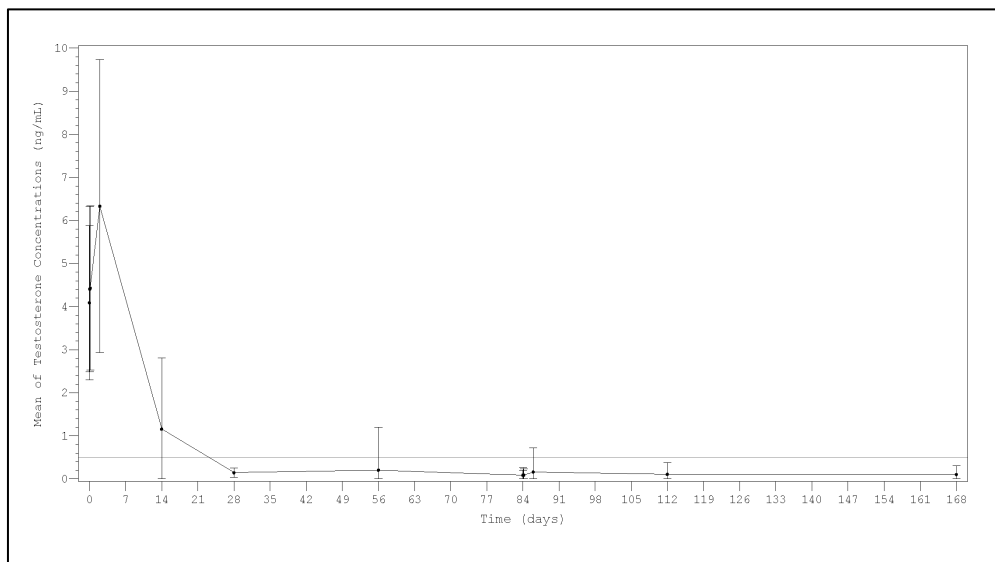
In uno studio clinico in aperto, multicentrico, a dosi ripetute di Poltrate 22,5 mg sono stati arruolati 163 pazienti affetti da carcinoma prostatico. L'obiettivo era determinare l'efficacia e la sicurezza di Poltrate 22,5 mg somministrato a pazienti con cancro prostatico che potrebbero trarre beneficio dalla terapia di deprivazione androgenica. Poltrate 22,5 mg è stato somministrato per via intramuscolare in 2 dosi con un intervallo di 3 mesi.

I livelli di testosterone sono stati monitorati in diversi giorni nel corso di 168 giorni. Il programma di esame del testosterone era ai giorni 0 (1 e 4 ore), 2, 14, 28, 56, 84 pre-dose, 84 (1 e 4 ore), 86, 112 e 168. L'end point primario era definito come valori di testosterone $\leq 0,5$ ng/ml e nessun dato mancante valutato ai giorni 28, 84 e 168. Per ogni paziente, se il testosterone era maggiore di 0,5 ng/ml o se mancavano i dati del testosterone in uno qualunque dei time point principali (cioè i giorni 28, 84, e 168), il paziente veniva classificato come fallimento, a meno che i dati mancanti fossero correlati a un evento, quale il decesso, non correlato al farmaco in studio. In particolare, se in qualunque time point principale (giorno 28, 84, e 168) i dati mancanti erano dovuti a un effetto indesiderato correlato al farmaco in studio o al trattamento, il paziente veniva considerato come fallimento.

Dopo la prima iniezione, i livelli di testosterone medi aumentavano rapidamente dai livelli basali ($4,09 \pm 1,79$ ng/ml), raggiungendo livelli di picco (C_{max}) di $6,33 \pm 3,40$ ng/ml al secondo giorno. Dopo il picco, i livelli di testosterone sono scesi, e il 98,8% (159/161) di tutti i pazienti valutabili ha raggiunto la castrazione medica al giorno 28 (definita come testosterone inferiore a 0,5 ng/ml). Inoltre, a questo punto, il 77,0% dei pazienti raggiungeva il valore più basso di testosterone $\leq 0,2$ ng/ml. (Figura 1). Al giorno 168, il 99,4% dei pazienti valutabili (150/151) presentava livelli di testosterone inferiori a 0,5 ng/ml e il 90,7% era al di sotto di $\leq 0,2$ ng/ml.

Secondo la definizione dell'endpoint primario (vedere sopra la definizione) il tasso di pazienti che ha mantenuto la castrazione per la durata dello studio era il 98,1% (158/161).

Figura 1. Livelli plasmatici medi (\pm SD) di testosterone durante due dosi sequenziali IM di Poltrate 22,5 mg con un intervallo di 3 mesi



I risultati di un'analisi di sensibilità effettuata considerando sia singole riduzioni di testosterone sia dati mancanti come fallimenti, ha mostrato tassi di castrazione attorno o superiori al 92% ad ogni time point (giorno 28, 97,5% (157/161); giorno 56, 93,2% (150/161); giorno 84_{predose}, 96,9% (156/161); giorno 84_{ora post-dose} 91,9% (148/161); giorno 84_{ore post-dose} 91,9% (148/161); giorno 86 93,8% (151/161); giorno 112 92,5% (149/161) e giorno 168 93,2% (150/161)).

La frequenza delle riduzioni subito dopo la seconda somministrazione era del 6,8% (11/161) e la frequenza di aumento improvviso del testosterone era del 6,2% (10/161). Nessuna delle riduzioni transitorie era associata ad aumento di LH, sintomi clinici o aumento del PSA.

Non sono stati segnalati eventi avversi correlati al farmaco indicativi di un “flare” clinico di testosterone (ritenzione urinaria, compressione del midollo spinale o esacerbazione del dolore osseo) in nessuno dei pazienti che mostrava un effetto di incremento del testosterone.

Endpoints di efficacia secondari includevano la determinazione delle concentrazioni di LH, FSH e PSA. Al giorno 14 dopo la prima iniezione di Poltrate 22,5 mg, i livelli sierici medi di LH e FSH erano diminuiti al di sotto delle concentrazioni basali. Le concentrazioni sono rimaste ben al di sotto dei valori basali dal giorno 28 fino alla fine dello studio. Durante il trattamento, i livelli mediani di PSA nel sangue sono diminuiti gradualmente (primo mese) e poi sono rimasti costantemente al di sotto dei livelli basali fino alla fine dello studio. Tuttavia, nel corso dello studio, è stata osservata un'ampia variabilità inter-individuale nelle concentrazioni di PSA.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo due iniezioni sequenziali di Poltrate 22,5 mg con un intervallo di 3 mesi, la massima concentrazione plasmatica di leuprorelina acetato osservata in un campione di pazienti affetti da cancro prostatico (N=30) è risultata

essere simile in tutte e due i cicli. Dopo la prima somministrazione (giorni 0-84), la C_{max} era $46,79 \pm 18,008$ ng/mL. Il tempo medio per raggiungere la C_{max} (T_{max}) era di 0,07 giorni, corrispondente a 1,68 h (range 1,008 – 4,008 h).

Distribuzione

Nessuno studio sulla distribuzione del medicinale è stato condotto con Poltrate 22,5 mg. Tuttavia, in 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%.

Eliminazione

Nessuno studio sul metabolismo o sull'escrezione del medicinale è stato condotto con Poltrate 22,5 mg.

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

In 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.

In seguito alla somministrazione di leuprorelina acetato a 3 pazienti, meno del 5% della dose è stata recuperata come farmaco originario e metabolita M-I nelle urine.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

La farmacocinetica del farmaco in pazienti con compromissione epatica e renale non è stata determinata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute e genotossicità condotti con leuprorelina acetato, i dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Come previsto dalle proprietà farmacologiche note, studi pre-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 ormono-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 carcinogenicità (da MedDRA) condotti sul topo. Nessuno studio di carcinogenicità è stato condotto con Poltrate 22,5 mg.

Gli studi con leuprorelina acetato hanno mostrato che il prodotto non era mutageno in una serie di studi in vitro e in vivo. Nessuno studio di mutagenesi è stato condotto con Poltrate 22,5 mg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti del liofilizzato (flaconcino):

Polisorbato 80

Mannitolo (E-421)

Carmellosa sodica (E-466)

Trietile citrato

Poli (acido lattico) (PLA)

Eccipienti del solvente (siringa preriempita):

Mannitolo (E-421)

Sodio idrossido (per regolazione del pH)

Acido cloridrico (per regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

Nessun altro solvente può essere utilizzato per la ricostituzione di Poltrate 22,5 mg in polvere al di fuori del solvente sterile fornito all'interno della confezione di Poltrate 22,5 mg.

6.3 Periodo di validità

3 anni in confezionamento integro.

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

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni kit commerciale comprende:

1. Un (1) flaconcino di vetro di tipo I contenente 22,5 mg di leuprorelina acetato liofilizzata in polvere, sigillato con tappo in elastomero 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 che include un (1) ago sterile calibro 20.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Modalità di somministrazione


Il flaconcino di Poltrate 22,5 mg deve essere ricostituito immediatamente prima della somministrazione per singola iniezione intramuscolare. Assicurarsi di seguire una tecnica asettica.

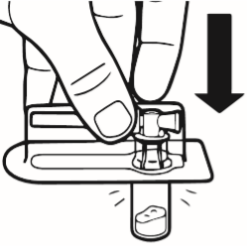
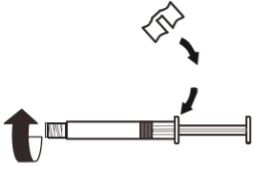
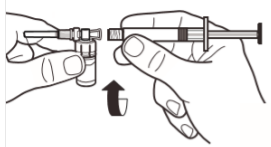
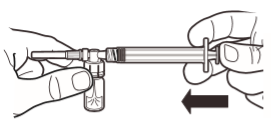
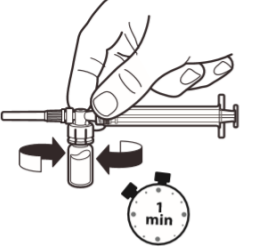
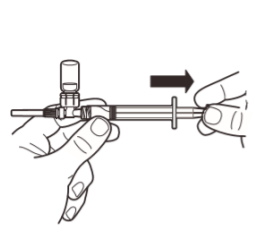
La soluzione ricostituita è una sospensione di colore bianco lattiginoso.

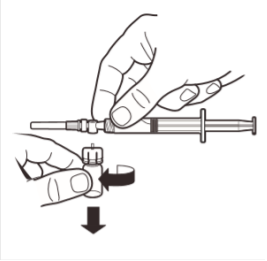
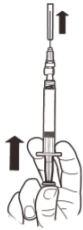
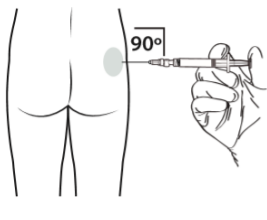
Utilizzare il solvente incluso nel kit del prodotto. **Non è possibile utilizzare altro solvente per la ricostituzione Poltrate 22,5 mg.**

Il prodotto è pensato per una singola iniezione. Eventuale sospensione rimanente deve essere gettata.

Ricostituire Poltrate 22,5 mg in base alle seguenti istruzioni. Leggere attentamente prima di somministrare il prodotto:

1 	<p><u>Togliere completamente la capsula di chiusura flip-off dalla parte superiore del flaconcino, scoprendo il tappo di gomma.</u></p> <p><u>Verificare che sul flaconcino non rimanga nessuna parte della capsula di chiusura flip-off.</u></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 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. 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. 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. 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

041465028 – 22,5 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato 1 flaconcino polvere + solvente in siringa pre-riempita da 2 ml + 1 adattatore + 1 ago sterile

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 settembre 2015
Data del Rinnovo più recente: Febbraio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2026.