

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

LECTRUM, 3.75 mg prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 3,75 mg leuprorelin acetata.

Rastvarač sadrži karmeloza natrij, manitol (E421) 50 mg, 1 mg polisorbata 80, acetatnu (sirćetnu) kiselinu i vodu za injekcije.

Za potpun popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem.

Prašak: sterilni, liofilizirani, bijeli, bezmirisni prah.

Rastvarač: bistri, bez mirisa, blago viskozni, sterilni rastvarač.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- (i) Metastaski rak prostate.
- (ii) Lokalno uznapredovali rak prostate, kao zamjena za hiruršku kastraciju.
- (iii) Kao adjuvantno liječenje uz radioterapiju kod pacijenata sa visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim rakom prostate.
- (iv) Kao adjuvantno liječenje uz radikalnu prostatektomiju kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim rakom prostate sa visokim rizikom od napredovanja bolesti.
- (v) Kao neoadjuvantno liječenje koje prethodi radioterapiji kod pacijenata sa visokorizičnim lokaliziranim ili lokalno uznapredovalim rakom prostate.
- (vi) Liječenje endometrioze, uključujući liječenje boli i smanjenje endometriotičkih žarišta (lezija).
- (vii) Endometrijalna priprema prije intrauterinskog hirurškog zahvata, uključujući endometrijalnu ablaciju ili resekciju.
- (viii) Predoperativno liječenje mioma (fibroida) maternice kako bi se smanjila njihova veličina i povezano krvarenje.
- (ix) Očuvanje funkcije jajnikâ kod ženâ u premenopauzi sa neoplastičnim oboljenjem koje su podvrgnute liječenju hemioterapijom, a koje može dovesti do prijevremenog smanjenja funkcije jajnikâ. LECTRUM ne predstavlja zamjenu za standardne metode očuvanja plodnosti. Liječenje pomoću analoga GnRH bi trebalo predložiti nakon pažljive procjene prednosti i rizikâ u svakom pojedinačnom slučaju.
- (x) Za liječenje ženâ u premenopauzi i perimenopauzi sa karcinomom dojke u podmaklom stadijumu pogodnih za hormonalnu manipulaciju.
- (xi) Kao adjuvantna terapija u kombinaciji sa tamoksifenom ili inhibitorom aromataze, kod ženâ u premenopauzi ili perimenopauzi koje boluju od karcinoma dojke u ranom stadijumu sa endokrinim odgovorom, a koje su u većem riziku od povratka bolesti (mladost, tumor visokog stepena, postojanje limfnih čvorovâ). Kod ženâ koje su primile radioterapiju, premenopauzalni status mora biti potvrđen nakon završetka hemioterapije.

#### Kod djece:

Liječenje centralnog prijevremenog puberteta (djevojčice mlađe od 9 godina, dječaci mlađi od 10 godina).

(Pogledati Odjeljak 5. 1.)

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Rak prostate:

Uobičajena preporučena doza je 3,75 mg predstavljena kao jednomjesečna depo injekcija i primjenjuje kao jedna potkožna ili intramuskularna injekcija svakog mjeseca. Većina pacijenata će reagirati na 3.75 mg dozu. Terapiju ne treba prekinuti kad dođe do remisije ili poboljšanja. Kao i kod

drugih lijekova koji se primjenjuju u više navrata injekcijom, mjesto uboda treba povremeno mijenjati.

Odgovor na liječenje Lectrumom može se pratiti pomoću kliničkih pokazatelja i mjerenjem razine testosterona u serumu i kisele fosfataze. Klinička ispitivanja sa leuporelin acetatom su pokazala da su kod većine pacijenata, kod kojih nije obavljena orhidektomija, razine testosterona rasle tokom prva četiri dana nakon primjene lijeka. Potom su se snižavale i za 2-4 sedmice dosegule kastracijske vrijednosti. Nakon što su postignute, kastracijske vrijednosti su se održavale tokom cijelog trajanja liječenja. Ukoliko je odgovor pacijenta na terapiju suboptimalan, treba provjeriti jesu li serumske vrijednosti na razini onih nakon kastracije. Katkada rano tokom liječenja dođe do prolaznog povišenja razina kisele fosfataze, ali obično do četvrte sedmice terapije one se normaliziraju, ili se približe normalnim vrijednostima.

Kod pacijenata liječenih analogima GnRH za karcinom prostate, liječenje se obično nastavlja nakon pojave karcinoma prostate koji je rezistentan na kastraciju. Trebalo bi konsultovati odgovarajuće smjernice.

**Endometrijoza:**

Preporučena doza je 3,75 mg u jednoj potkožnoj ili intramuskularnoj injekciji svakog mjeseca, u periodu od samo 6 mjeseci. Liječenje treba započeti unutar prvih 5 dana menstrualnog ciklusa.

Pokazalo se da uvođenje hormonskog nadomjesnog liječenja (HNL - estrogen i progestagen) kod žena koje u terapiji endometrijoze primaju GnRH analoge, ublažava gubitak mineralne gustoće kosti i vazomotorne simptome. Stoga, ako je potrebno, Lectrum se može davati istovremeno sa HNL-om pri čemu treba procijeniti koristi i rizike primjene jednog i drugog lijeka.

**Endometrijalna priprema prije intrauterine operacije:**

Jedna 3.75 mg potkožna ili intramuskularna injekcija 5-6 sedmica prije operacije. Terapija treba započeti tokom 3 do 5 dana menstrualnog ciklusa.

**Predoperativno liječenje mioma maternice:**

Preporučena doza je 3,75 mg se primjenjuje jedna potkožna ili intramuskularna injekcija svakog mjeseca, obično 3-4 mjeseca, ali maksimalno šest mjeseci.

**Očuvanje funkcije jajnika:**

Preporučena doza iznosi 3.75 mg i daje se kao pojedinačna potkožna ili intramuskularna injekcija. Pacijenti bi trebalo da prime ovu dozu 2 nedjelje prije početka hemioterapije kako bi prošlo dovoljno vremena potrebnog za smanjenje nivoa polnih hormona, a potom nastave sa mjesečnom primjenom lijeka Lectrum za vrijeme primanja hemioterapije.

**Karcinom dojke u poodmaklom stadijumu:**

Preporučena doza iznosi 3.75 mg i daje se kao pojedinačna potkožna injekcija svakog mjeseca.

**Karcinom dojke u ranom stadijumu:**

Preporučena doza iznosi 3.75 mg i daje se kao pojedinačna potkožna injekcija svakog mjeseca u kombinaciji sa tamoksifenom ili inhibitorom aromatoze.

Kod ženâ koje primaju hemioterapiju, primjenu leuprorelina treba započeti po završetku hemioterapije, nakon što premenopauzalni status bude potvrđen (pogledati odjeljak 4.4).

Kod žena u predmenopauzi koje su planirane da se podvrgnu hemoterapiji i koje žele da očuvaju funkciju jajnika, primjena leuprorelina započinje kako je opisano za očuvanje funkcije jajnika, a zatim se nastavlja za liječenje ranog karcinoma dojke. U tom slučaju, liječenje leuprorelinom treba predložiti nakon pažljive procjene, kod svakog pacijenta, profila korist/rizik.

Preporučeno trajanje liječenja adjuvantnom terapijom u kombinaciji sa drugim vrstama hormonske terapije je do 5 godina. Drugi oblici leuprorelina koji se daju u dužim intervalima (npr. 3 svakog mjeseca) mogu biti pogodniji za dugoročnu primjenu.

**Odobreno  
ALMBIH  
12.6.2025.**

*U kombinaciji sa inhibitorom aromataze za karcinom dojke u poodmaklom i ranom stadijumu:*

Liječenje leuprorelinom mora biti započeto najmanje 6-8 nedjelja prije početka liječenja inhibitorom aromataze. Najmanje dvije injekcije leuprorelina (sa intervalom od 1 mjeseca između injekcija) treba dati prije početka liječenja inhibitorom aromataze.

Prije nego što se započne liječenje inhibitorom aromataze, supresija jajnikâ bi trebalo da bude potvrđena pomoću niskih koncentracija FSH i estradiola u krvi, a mjerenja bi trebalo ponavljati na svaka tri mjeseca za vrijeme primjene kombinovane terapije u vidu leuprorelina i inhibitora aromataze (pogledati Odjeljak 4.4).

Za vrijeme liječenja inhibitorom aromataze ne smije se prekidati primjena leuprorelina, kako bi se izbjegao ponovni porast nivoa estrogenâ u krvi kod ženâ u premenopauzi.

Stariji: kao i odrasli.

Pedijatrijska populacija:

Liječenje djece leuprorelin-acetatom bi trebalo sprovoditi pod opštim nadzorom pedijatra-endokrinologa.

Režim doziranja bi trebalo pojedinačno prilagoditi.

Preporučena početna doza zavisi od tjelesne mase.

*Djeca čija je tjelesna masa veća od ili jednaka 20 kg*

1 ml (3.75 mg leuprorelin-acetata) suspenzije od 44,1 mg mikrokapsula sa sporim oslobađanjem u 1 ml rastvora daje se jednom mjesečno kao pojedinačna potkožna injekcija.

*Djeca čija je tjelesna masa manja od 20 kg*

U ovim rijetkim slučajevima trebalo bi primijenti sljedeću dozu u skladu sa kliničkom aktivnošću centralnog prijevremenog puberteta:

0.5 ml (1.88 mg leuprorelin-acetata) daje se jednom mjesečno kao pojedinačna potkožna injekcija.

Ostatak suspenzije bi trebalo baciti. Trebalo bi pratiti djetetovo dobijanje na težini.

U zavisnosti od aktivnosti centralnog prijevremenog puberteta, može biti potrebno povećanje doze u prisustvu neadekvatne supresije (klinički dokazi, npr. mrlje ili neadekvatna supresija gonadotropina na LHRH testu). Nakon toga, putem LHRH testa bi trebalo odrediti minimalnu efikasnu mjesečnu dozu koja će se primjenjivati.

U slučajevima kada je leuprorelin-acetat primjenjivan intramuskularno u većoj dozi od preporučene često je dolazilo do pojave sterilnih apscesa na mjestu injektovanja. Stoga, u takvim slučajevima, medicinski proizvod bi trebalo primjenjivati potkožno (pogledati 4.4).

Preporučuje se upotreba najnižih mogućih zapreminâ injekcijâ kod djece kako bi se smanjila neprijatnost koja se često povezuje sa intramuskularnim/ potkožnim injekcijama.

Dužina trajanja liječenja zavisi od kliničkih parametara na početku liječenja ili za vrijeme trajanja istog (prognoza krajnje visine, brzina rasta, starost kostiju i/ili ubrzanje starosti kostiju) i određuje je izabrani pedijatar zajedno sa zakonskim starateljem i, ukoliko je prikladno, djetetom koje se liječi. Za vrijeme liječenja bi trebalo pratiti starost kostiju u intervalima od 6-12 mjeseci.

Kod djevojčica čija je starost kostiju veća od 12 godina i dječaka čija je starost kostiju veća od 13 godina trebalo bi razmatrati prekid liječenja uzimanjem kliničkih parametara u obzir.

Kod djevojaka, prije početka liječenja treba isključiti mogućnost trudnoće. Mogućnost ostajanja u drugom stanju za vrijeme liječenja se, generalno gledano, ne može isključiti. U takvim slučajevima, trebalo bi potražiti savjet medicinskog osoblja.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**

*Napomena:*

Interval primjene bi trebalo da bude  $30 \pm 2$  dana kako bi se spriječilo ponovno pojavljivanje simptoma prijevremenog puberteta.

Način primjene:

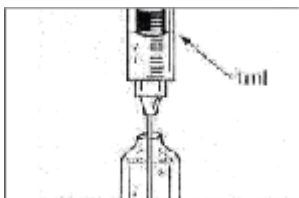
LECTRUM bi trebalo da pripremaju, rekonstituišu i primjenjuju samo zdravstveni radnici kojima su ove procedure poznate.

LECTRUM prašak bi trebalo rekonstituisati neposredno prije primjene potkožne ili intramuskularne injekcije.

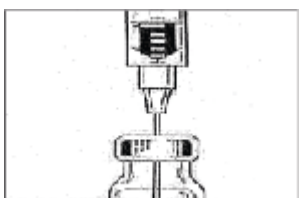
Da biste pripremili injekciju slijedite sledeće instrukcije:



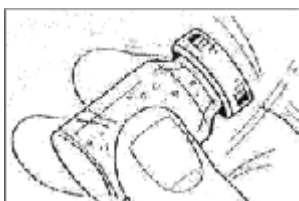
1. Snažno promućkati ampulu tako da se cijela tečnost slije na dno. Nakon toga, prelomiti ampulu na njenom najtanjem dijelu.



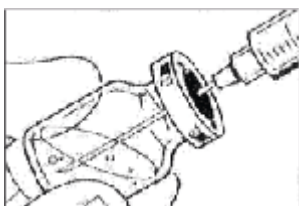
2. Koristeći špic i iglu koji su u paketu izvući 1ml tečnosti i baciti ostatak (za 3,75mg i 7,5mg). Izvući 1,5ml tečnosti i baciti ostatak (za 11,25mg).



3. Ispraznite sadržaj šprica u bočicu i odložite špic.



4. Promućkati bočicu dok se ne stvori homogena suspenzija sa mliječnim izgledom.



5. Sa istim špricom koji je prethodno korišćen izvući suspenziju iz bočice. Nježno potapšite dlan špricom, držeći ga uspravno kako biste temeljno promiješali čestice i time stvorili ujednačenu suspenziju. Suspenzije će imati mliječnu teksturu.  
Napomena: Izbjegavajte grubo tapkanje kako biste spriječili stvaranje mjehurića.
6. Tamponom (priloženo) očistiti zonu gdje će se ubrizgati lijek i izvršiti ubrizgavanje mijenjajući iglu (priloženo) šprica. Injektujte cjelokupan sadržaj šprica potkožno ili intramuskularno kako biste učinili i sa običnom injekcijom.  
Napomena: Suspenzija se sliježe vrlo brzo nakon rekonstituisanja, stoga bi proizvod trebalo odmah promiješati i iskoristiti.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu tvar, bilo koji pomoćni sastojak naveden u dijelu 6.1 ili na sintetički gonadotropin oslobađajući hormon (Gn-RH) ili na derivate Gn-RH-a.

**Žene:** Lectrum ima kontraindikacije kod žena koje su trudne ili bi mogle zatrudnjeti dok uzimaju lijek. Lectrum ne smiju primati dojilje ni žene s nedijagnosticiranim abnormalnim (nefiziološkim) vaginalnim krvarenjem.

U slučaju premenopauzalnog i perimenopauzalnog karcinoma dojke: Uvođenje liječenja inhibitorom aromataze prije adekvatne supresije jajnikâ pomoću leuprorelina je postignuto (pogledati odjeljke 4. 2 i 4. 4).

**Muškarci:** nema poznatih kontraindikacija za upotrebu lijeka Lectrum kod muškaraca.  
Kod djevojaka sa centralnim prijevremenim pubertetom:

- Trudnoća i laktacija
- Nedijagnostikovano vaginalno krvarenje

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

**Depresija:** Kod pacijenata liječenih agonistima GnRH, kao što je leuprorelin, postoji povećani rizik od pojave depresije (koja može biti teška). Pacijenti moraju biti obaviješteni o tome i prikladno zbrinuti u slučaju pojave simptoma.

**Napadi:** Zabilježeni su slučajevi napadâ kod pacijenata liječenih leuprorelin-acetatom nakon plasiranja istog na tržište, kod djece i odraslih pacijenata, ali i kod pacijenata sa ili bez prethodnih epileptičnih epizoda, poremećajâ u vidu napadâ ili rizikâ od poremećajâ u vidu napadâ.

### Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

Kod bolesnika koji su primali leuprorelin prijavljena je idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri). Pacijente treba upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije, uključujući tešku ili ponavljajuću glavobolju, smetnje vida i tinitus. Ako se pojavi idiopatska intrakranijalna hipertenzija, treba razmotriti prekid liječenja leuprorelinom.

### Teške kožne nuspojave

U povezanosti s liječenjem leuprorelinom prijavljene su teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne. Prilikom propisivanja lijeka pacijente treba upozoriti na znakove i simptome te ih pažljivo pratiti zbog pojave teških kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, primjena leuprorelina mora se odmah prekinuti i treba razmotriti alternativno liječenje (ako je prikladno).

Metaboličke promjene povezane sa agonistom GnRH mogu takođe uključivati bolest masne jetre.

**Odrasli:** Epidemiološki podaci pokazuju da se tokom terapije androgene deprivacije mogu desiti promjene u metaboličkom stanju (npr. smanjenje tolerancije glukoze ili pogoršanje već postojećeg dijabetesa) kao i povećani rizik za kardiovaskularne bolesti. Međutim, prospektivni podaci nisu

potvrdili vezu između tretmana sa GnRH analogima i povećanja kardiovaskularne smrtnosti. Pacijente sa visokim rizikom za metaboličke ili kardiovaskularne bolesti treba na odgovarajući način nadzirati. Pacijentima sa dijabetesom može biti potrebno češće praćenje glukoze u krvi tokom terapije leuprorelinom.

Prijavljeni su slučajevi disfunkcije jetre i žutice s povišenim vrijednostima jetrenih enzima, stoga je nužno pažljivo praćenje pacijenta i poduzimanje primjerenih mjera, ako bude potrebno.

Prijavljeni su i slučajevi prijeloma kralježnice, paralize i hipotenzije.

*Gubitak koštanih minerala:* Dugotrajna deprivacija estrogena, bilo bilateralnom orhiektomijom, ablacijom jajnika ili primjenom GnRH analoga ili dugotrajna deprivacija androgena, bilo bilateralnom orhiektomijom ili primjenom GnRH analoga, povezan je sa povećanim rizikom od gubitka koštanih minerala koji kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika može dovesti do osteoporoze i povećanog rizika od preloma kostiju (vidjeti odjeljak 4.8).

Indukovano hipoestrogeno stanje rezultira gubitkom gustine kostiju tokom liječenja, od čega neki mogu biti nepovratni, npr. stepen demineralizacije kostiju jer je hipoestrogenemija proporcionalna vremenu. opšteprihvaćen nivo gubitka kostiju sa GnRH analogima kao što je LECTRUM je 5%. U kliničkim studijama sa lijekom LECTRUM nivoi su varirali između 2,3 % i 15,7 % u zavisnosti od metode mjerenja. Tokom jednog perioda liječenja, npr. šest mjeseci, ovaj gubitak kostiju ne bi trebao biti značajan.

Kod pacijenata sa glavnim faktorima rizika za smanjenje sadržaja koštanih minerala, kao što su hronična upotreba alkohola i/ili duvana, izražena porodična anamneza osteoporoze ili hronična upotreba lijekova koji mogu smanjiti koštanu masu, kao što su antikonvulzivi ili kortikosteroidi, terapija lijekom LECTRUM može predstavljati dodatni rizik. Kod ovih pacijenata odnos rizik i korist se mora pažljivo odmjeriti prije početka terapije lijekom LECTRUM. Ovo je posebno važno kod žena sa fibroidima materice kod kojih je gubitak koštane mase povezan sa starenjem već počeo da se javlje.

**Muškarci:** U početnom stadiju liječenja mogu se prolazno povisiti razine testosterona, dihidrotestosterona i kisele fosfataze. To u nekim slučajevima može biti povezano s "rasplamsavanjem" ili pojačavanjem tumorskog rasta i za posljedicu može imati privremeno pogoršanje stanja pacijenta. S nastavkom liječenja ti simptomi obično prolaze. U nekim se slučajevima "rasplamsavanje" može očitovati sistemskim ili neurološkim simptomima.

Kako bi se smanjio rizik od "rasplamsavanja", može se tri dana prije početka liječenja leuprorelin acetatom, primijeniti antiandrogen čija se primjena može nastaviti tokom prve dvije ili tri sedmice liječenja leuprorelinom. Objavljeno je da se time sprječavaju posljedice (sekvele) početnog porasta razine serumskog testosterona. Ako se antiandrogen koristi tokom dužeg perioda, treba obratiti pažnju na kontraindikacije i mjere opreza povezane sa njegovom produženom upotrebom.

U rijetkim slučajevima kad se apsces na mjestu uboda, razina testosterona bi se trebala pratiti jer može biti nedovoljna apsorpcija leuprorelina iz depo formulacije.

Primjenu lijeka kod pacijenta s rizikom od opstrukcije uretre ili kompresije kičmene moždine treba pažljivo procijeniti i pacijente pažljivo pratiti tijekom prvih nekoliko sedmica liječenja. Kod tih pacijenata treba razmotriti mogućnost profilaktičke primjene antiandrogena. Nastupe li urološke/neurološke komplikacije, treba ih liječiti primjerenim, specifičnim mjerama.

Premda je kod nekih životinjskih vrsta pri ispitivanjima kronične toksičnosti uočen razvoj adenoma hipofize pri primjeni visokih doza, u dugoročnim kliničkim ispitivanjima s leuprorelin acetatom to nije primijećeno.

Terapija s učinkom deprivacije androgena može produžiti QT interval.

Kod pacijenata s historijom ili faktorima rizika za QT produženja i kod pacijenata koji su primali popratne lijekove koji bi mogli produžiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnici bi trebali procijeniti omjer rizika i koristi, uključujući i potencijal za Torsade de pointes (TdP) prije iniciranja LECTRUMA.

**Odobreno  
ALMBIH  
12.6.2025.**

## Žene:

### *Dijagnostikovanje mioma*

Prilikom razmatranja predoperativnog liječenja mioma obavezno je potvrditi dijagnozu mioma i izuzeti masu jajnika, bilo vizualno laparoskopijom ili ultrazvukom ili drugom tehnikom ispitivanja prema potrebi, prije nego što se uključi terapija Lectrumom.

### *Inicijalni porast nivoa spolnih steroidnih hormona*

U početnom stadiju liječenja mogu se prolazno povisiti razine spolnih steroidnih hormona iznad referentne vrijednosti zbog fiziološkog učinka lijeka. Stoga se u prvim danima liječenja mogu pojačati klinički znaci i simptomi bolesti, koji s nastavkom liječenja prolaze.

### *Fibroidi materice*

Prije upotrebe lijeka LECTRUM za preoperativni tretman fibroida materice, pacijentima sa značajnim faktorima rizika za smanjen sadržaj koštanih minerala (vidjeti iznad) je potrebno izmjeriti gustinu kostiju, a tamo gdje su rezultati ispod normalnog raspona (peti procenat na DEXA skeniranju), terapija lijekom LECTRUM se ne smije započeti. Kod ženâ koje primaju anloge GnRH za liječenje za liječenje fibroida materice trajanje primjene leuprorelina acetata treba ograničiti na 6 mjeseci, jer je njegova upotreba povezana sa povećanim rizikom od gubitka koštanih minerala (vidjeti odjeljak 4.4. *Gubitak koštanih minerala*). Ako je neophodno nastaviti primjenu leuprorelina acetata, promjenu parametara kostiju treba pažljivo pratiti.

### *Endometrioza*

Kod ženâ koje primaju anloge GnRH za liječenje endometrioze, trajanje primjene leuprorelina acetata treba ograničiti na 6 mjeseci, jer je njegova upotreba povezana sa povećanim rizikom od gubitka koštanih minerala (vidjeti odjeljak 4.4. *Gubitak koštanih minerala*). Dodavanje HRT (estrogena i progestogena) pokazalo je smanjenje gubitka gustine minerala u kostima i vazomotornih simptoma. Zbog toga se, ako je prikladno, HNL može istovremeno primjenjivati sa leuprorelinom acetatom, uzimajući u obzir rizike i koristi svakog lijeka do 6 mjeseci, ako je klinički prikladno. Ako je potrebno nastaviti primjenu leuprorelina acetata promjenu parametara kostiju treba pažljivo pratiti.

### *Abnormalno krvarenje*

Kod žena sa submukoznim fibroidima prijavljena su jaka krvarenja pri primjeni Lectruma, koja su bila posljedica akutne degeneracije fibroida (mioma). Pacijente treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja ili boli, u slučaju da je potrebna ranija hirurška intervencija.

### *Cervikalna rezistentnost*

Lectrum može povećati otpor vrata maternice, zbog čega će možda biti teže rastegnuti ga pri izvođenju intrauterinih kirurških zahvata.

### *Karcinom dojke*

#### Karcinom dojke u poodmaklom i ranom stadijumu:

Da bi se obezbijedila adekvatna supresija jajnikâ kod ženâ u premenopauzi i perimenopauzi, liječenje leuprorelinom bi trebalo započeti najmanje 6-8 nedjelja prije početka liječenja inhibitorom aromataze, a mjesečne injekcije leuprorelina bi trebalo davati prema rasporedu i bez prekida za vrijeme liječenja inhibitorom aromataze.

Žene koje su u vrijeme dijagnostikovanja karcinoma dojke u premenopauzi ili postanu amenoreične nakon hemioterapije mogu, a i ne moraju nastaviti da proizvode estrogen iz jajnikâ. Bez obzira na menstrualni status, status premenopauze bi trebalo potvrditi nakon hemioterapije i prije početka liječenja leuprorelinom putem koncentracijâ estradiola i FSH u krvi u okviru referentnih opsegâ za žene u menopauzi kako bi se izbjeglo nepotrebno liječenje leuprorelinom u slučaju menopauze uzrokovane hemioterapijom.

Nakon početka primjene leuprorelina, važno je potvrditi adekvatnu supresiju jajnikâ (menopauza indukovana pomoću analoga gonadotropina) serijskom procjenom nivoa FSH u krvi i estradiola, ukoliko će ova podgrupa žena biti razmatrana za liječenje inhibitorom aromataze, u skladu sa trenutnim preporukama u kliničkoj praksi. Shodno tome, supresija jajnikâ bi trebalo da bude potvrđena niskim koncentracijama FSH i estradiola u krvi prije nego što se započne liječenje inhibitorom

aromataze, a mjerenja bi trebalo ponavljati svaka tri mjeseca za vrijeme kombinovanog liječenja leuprorelinom i inhibitorom aromataze. Svrha ovoga je da se izbjegne ponovni porast estrogena u krvi koji je indukovao inhibitorom aromataze, sa posljedičnim implikacijama za karcinom dojke. Važno je istaći da se spuštanje nivoâ FSH odvija kao odgovor na supresiju jajnikâ koja je indukovana analogima gonadotropina (indukovana menopauza), za razliku od prirodne menopauze kod koje su nivoi FSH povišeni.

Pacijenti koji su prekinuli liječenje leuprorelinom bi trebalo da prekinu i sa korišćenjem inhibitora aromataze u roku od 1 mjeseca od posljednje primjene leuprorelina.

Posebnu pažnju treba pokloniti informacijama o propisivanju medicinskih proizvoda kao što su inhibitori aromataze, tamoksifen, CDK4/6 inhibitori za relevantne informacije o bezbjednosti prilikom primjene sa leuprorelinom.

Prije početka liječenja leuprorelinom trebalo bi procijeniti gustinu kostiju, naročito kod ženâ koje imaju dodatne faktore rizika za osteoporzu. Ove pacijente treba pomno pratiti, a liječenje ili profilaksu za osteoporozu bi trebalo započeti u odgovarajućem trenutku.

Rizik od poremećaja mišićnoskeletnog sistema (uključujući i bolove u zglobovima ili mišićnoskeletne bolove) prilikom upotrebe GnRH agonista u kombinaciji sa inhibitorom aromataze ili tamoksifenom iznosi otprilike 89 % sa inhibitorom aromataze i otprilike 76 % sa tamoksifenom.

Hipertenzija je zabilježena kao ciljana neželjena reakcija velike učestalosti sa agonistom GnRH u kombinaciji sa eksemestanom ili tamoksifenom.

Žene u premenopauzi koje boluju od karcinoma dojke, a primaju agonist GnRH u kombinaciji sa eksemestanom ili tamoksifenom bi trebalo redovno da prate faktore kardiovaskularnog rizika i krvni pritisak.

Hiperglikemija i dijabetes prijavljeni su kao ciljane neželjene reakcije česte pri upotrebi GnRH agonista u kombinaciji sa eksemestanom ili tamoksifenom. Žene u premenopauzi koje boluju od karcinoma dojke, a primaju agonist GnRH u kombinaciji sa eksemestanom ili tamoksifenom bi trebalo redovno da prate faktore za dijabetes uz praćenje nivoa šećera u krvi i da započnu odgovarajuće antidijabetičko liječenje, ukoliko je prikladno, u skladu sa nacionalnim smjernicama.

Kod otprilike 50 % pacijenata koji su liječeni agonistom GnRH u kombinaciji sa eksemestanom ili tamoksifenom zabilježena je pojava depresije, ali manje od 5% pacijenata je imalo ozbiljnu depresiju (3-4 stepen). Shodno tome, pacijente treba obavijestiti i liječiti na odgovarajući način ukoliko dođe do pojave simptomâ. Pacijente koji boluju ili su ranije bolovali od depresije treba pažljivo pratiti za vrijeme liječenja.

Liječenje ženâ u premenopauzi sa karcinomom dojke u ranom stadijumu i endokrinim odgovorom pomoću leuprorelina u kombinaciji sa tamoksifenom ili inhibitorom aromatoze bi trebalo da prati pažljiva pojedinačna procjena rizikâ i prednosti.

### **Mjere opreza**

**Muškarci:** Pacijente s urinarnom opstrukcijom i one s metastaskim lezijama u kralježnici, treba pažljivo nadzirati tokom prvih nekoliko sedmica liječenja Lectrumom.

**Žene:** Prije početak liječenja leuprorelin acetatom trudnoća se mora isključiti (vidjeti odjeljak 4.3) i nedijagnosticirano abnormalno vaginalno krvarenje se mora istražiti, dijagnoza potvrditi i započeti odgovarajuće liječenje. Tokom liječenja leuprorelin acetatom, pacijentice treba uputiti da spriječe začeće, npr. upotrebom nehormonskih metoda. Budući da se očekuje da kod primjene učinkovitih doza Lectruma menstruacija izostane, pacijent mora obavijestiti svog liječnika ako i dalje ima redovite menstruacije.

**Kod djevojčica sa centralnim prijevremenim pubertetom:** Prije početka liječenja leuprorelin acetatom, potrebna je precizna dijagnoza idiopatskog i/ili neurogenog centralnog prijevremenog puberteta, a kod djevojčica se mora isključiti trudnoća (vidjeti odjeljak 4.3).

Terapija predstavlja dugoročno liječenje, koje se pojedinačno prilagođava. Lijek Lectrum bi trebalo primjenjivati onoliko precizno koliko je to moguće u pravilnim mjesečnim periodima. Izuzetno odlaganje datuma davanja injekcije od nekoliko dana ( $30 \pm 2$  dana) ne utiče na rezultate liječenja.

U slučaju sterilnog apscesa na mjestu injektovanja (uglavnom zabilježen nakon i.m injektovanja veće doze od preporučene), apsorpcija leuprorelin-acetata iz depoa može biti smanjena. U tom slučaju, hormonalne parametre (testosteron, estradiol) treba pratiti u dvonedeljnim intervalima (pogledati 4.2).

Liječenje djece sa progresivnim moždanim tumorom bi trebalo da se odvija u skladu sa pažljivom pojedinačnom procjenom rizika i koristi.

Nakon prve injekcije može doći do pojave vaginalnog krvarenja, mrljâ i sekreta kao znaka opadanja nivoa hormona kod djevojaka. Vaginalno krvarenje poslije prvog/drugog mjeseca liječenja treba ispitati.

Gustina minerala u kostima (BMD) može opasti tokom liječenja centralnog prijevremenog puberteta pomoću GnRH. Ipak, nakon prestanka liječenja, dolazi do očuvanja posljedičnog nakupljanja koštane mase i čini se da liječenje ne utiče na najvišu vrijednost koštane mase u kasnoj adolescenciji.

Iskliznuće epifize femura može biti uočeno nakon obustave liječenja GnRH. Predložena teorija glasi da niske koncentracije estrogena za vrijeme liječenja agonistima GnRH slabe ploču epifize. Porast brzine rasta po prekidu liječenja posljedično dovodi do smanjenja sile smicanja neophodne za izmještanje epifize.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ne postoje studije o interakcijama.

Žene i djevojke: Nema poznatih interakcija.

Muškarci: Budući da terapija sa učinkom deprivacije može prolongirati QT interval, istovremeno korištenje Lectruma s lijekovima za koje se zna da produžuju QT interval ili lijekovima koji mogu inducirati Torsade de pointes, kao što je klasa IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klasa III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmijski lijekovi, metadon, moksifloksacin, antipsihotici, itd. treba pažljivo procijeniti (vidjeti dio 4.4).

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje (laktacija)**

Sigurna upotreba leuprorelin acetata u trudnoći nije utvrđena klinički.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Prije početka liječenja sa Lectrumom, trudnoća mora biti isključena. Bilo je izvještaja o fetalnoj malformaciji kada Lectrum davan tokom trudnoće.

Lectrum ne smiju koristiti trudnice ili dojilje (vidjeti odjeljak 4.3).

Kada se koristi mjesečno po preporučenoj dozi, Lectrum obično blokira ovulaciju i zaustavlja menstruaciju. Ipak, kontracepcija nije osigurana uzimanjem Lectruma i stoga bi pacijenti trebali koristiti nehormonalne metode kontracepcije tokom liječenja.

Pacijentice treba savjetovati da ukoliko propuste uzastopne doze Lectruma, može se dogoditi probojno krvarenje ili ovulacija s potencijalom za začeće. Pacijentice treba savjetovati da posjete svog liječnika ako vjeruju da bi mogle biti trudne. Ako pacijentica zatrudni tokom liječenja, terapija se mora prekinuti. Pacijentica mora biti obaviještena o ovom dokazu i potencijalu nepoznatog rizika za fetus.

Kod djevojaka sa centralnim prijevremenim pubertetom: Pogledati odjeljak 4.3. Kontraindikacije

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama**

Lectrum može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama zbog poremećaja vida i vrtoglavice.

#### **4.8 Moguće nuspojave**

Neželjene reakcije uočene prilikom upotrebe lijeka Lectrum uglavnom nastaju usljed specifičnog farmakološkog djelovanja, naime, porasta i smanjenja nivoâ određenih hormona.

U dolenađenim tabelama nalazi se lista neželjenih reakcija na leuprorelin, sastavljena na osnovu kliničkih istraživanja kao i iskustava nakon plasiranja na tržište. Neželjene reakcije grupisane su pomoću MedDRA klasifikacije sistema organâ (MedDRA System Organ Classes) i klasifikacije učestalosti. Učestalost se definiše kao: veoma česte ( $\geq 1/10$ ); česte ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), neuobičajene ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); rijetke ( $\geq 1/10,000$  do  $1/1,000$ ); veoma rijetke ( $< 1/10,000$ ); nepoznate (ne mogu biti procijenjene na osnovu dostupnih podataka).

Muškarci: U slučajevima u kojima nakon liječenja lijekom Lectrum dođe do „zapaljenja tumora“, može doći i do pogoršanja bilo kojih simptoma ili znakova nastalih usljed bolesti, na primjer bolova u kostima, opstrukcije urinarnog trakta, slabosti donjih ekstremiteta i parestezije. Ovi simptomi se povlače po prestanku liječenja.

Tabela sa listom neželjenih reakcija

Vrsta sistema organâ	Veoma česte	Česte	Neuobičajene	Rijetke	Veoma rijetke	Nepoznate
Poremećaji krvnog i limfnog sistema						anemija (zabilježena kod medicinskih proizvoda koji pripadaju ovoj kategoriji), trombocitopenija, leukopenija
Poremećaji imunog sistema						reakcije usljed preosjetljivosti (uključujući osip, hronični svrab, urtikariju (koprivnjaču), piskanje, groznicu, jezu i anafilaktičke reakcije)
Poremećaji metabolizma i ishrane	promjene u tjelesnoj težini	smanjen apetit				Metabolički sindrom (uključujući hipertenziju, dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju, abnormalna tolerancija na glukozu)
Psijatrijski poremećaji		nesanica, depresija (pogledati Odjeljak 4.4.), promjene raspoloženja (dugoročna upotreba)**	promjene raspoloženja (kratkoročna upotreba)**			
Poremećaji nervnog sistema		glavobolje (povremeno ozbiljne)	vrtočlavica, parestezije		pituitarna apopleksija zabilježena je kod pacijenata sa adenomom pituitarne žlijezde i	paraliza (pogledati Odjeljak 4.4.), napad, idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor mozga) (pogledati Odjeljak 4.4.)

					krvarenje m iz pituitarne žlijezdena kon prve doze	
Poreme ćaji vida						vizuelne smetnje
Srčani poreme ćaji						palpacije, produžen QT interval na elektrokardiogramu (pogledati Odjeljke 4.4 i 4.5)
Vaskula rni poreme ćaji	naleti vrućine					pulmonarna embolija, hipertenzija, hipotenzija (pogledati Odjeljak 4.4)
Poreme ćaji gastroint estinaln og trakta		mučnina	dijareja, povraćanje			
Hepatob ilijarni poreme ćaji		abnormalna funkcija jetre abnormalan test jetre (obično prolazan)				žutica
Poreme ćaji kože i subkuta nog tkiva	hiperhidroza					Stevens-Johnsonov sindrom/Toksična epidermalna nekroza (SJS/TEN) (pogledati Odjeljak 4.4.), toksična erupcija kože, multiformni eritem
Poreme ćaji mišićno skeletaln og sistema, vezivno g tkiva i kostiju	slabost mišića bol u kostima	artralgija	mijalgija, slabost donjih ekstremitetâ			prelom kičmenog stuba, smanjenje gustine kostiju , oseoporoz (uključujući prelom kičme, vidjeti odjeljak 4.4)
Poreme ćaji respirat nog trakta, toraksa i medijast inuma						Intersticijalno oboljenje pluća
Poreme ćaji bubregâ i urinarno g trakta						opstrukcija urinarnog trakta
Poreme ćaji reprodu	Smanjen libido, erektalna	ginekomastija				

**Odobreno  
ALMBIH  
12.6.2025.**

ktivnog sistema i dojke	disfunkcija, atrofija testisâ					
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor, reakcija na mjestu injektovanja (npr. otvrdnuće, eritem, bol, apscesi, otok, čvorovi, čirevi i nekroze	periferni edem				groznica

\*\*promjene raspoloženja (dugoročna upotreba: frekvencija 'čestih' neželjenih reakcijâ i kratkoročna upotreba: frekvencija 'neouobičajenih' neželjenih reakcijâ.

**Žene:** Pomenute neželjene reakcije do kojih najčešće dolazi upotrbom lijeka Lectrum povezane su sa hipo-estrogenizmom; najčešće su zabilježene pojave naletâ vrućine, promjene raspoloženja uključujući depresiju (povremeno ozbiljnu) i suvoća vagine. Nivo estrogena vraća se u normalu po prestanku liječenja.

Indukovano hipo-estrogeno stanje dovodi do manjeg gubitka gustine kostiju za vrijeme liječenja, a dio istih može biti ireverzibilan (pogledati Odjeljak 4.4).

Za vrijeme liječenja može doći do vaginalnog krvarenja usljed akutnog propadanja submukoznih fibroidâ (pogledati Odjeljak 4.4).

Tabela sa listom neželjenih reakcijâ

Vrsta sistema organâ	Veoma česte	Česte	Neuobičajene	Rijetke	Veoma rijetke	Nepoznate
Poremećaji krvnog i limfnog sistema						Anemija (zabilježena kod medicinskih proizvodâ koji pripadaju ovoj kategoriji), trombocitopenija i leukopenija
Poremećaji imunog sistema						reakcije usljed preosjetljivosti (uključujući osip, hronični svrab, urtikariju (koprivnjaču), piskanje, groznicu, jezu i anafilaktičke reakcije)
Poremećaji metabolizma i ishrane		promjena tjelesne težine	smanjen apetit, abnormalni lipidi			Metabolički sindrom (uključujući hipertenziju, dislipidemiju, inzulinsku rezistenciju, abnormalna

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**

						tolerancija na glukozu)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	insomnija	depresija izazvana promjenama raspoloženja (pogledati Odjeljak 4.4)	promjene raspoloženja (kratkoročna upotreba)**			
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	glavobolja (povremeno ozbiljna)	parestezije, vrtoglavica			pituitarna apopleksija zabilježena je kod pacijenata sa adenomom pituitarne žlijezde i krvarenjem iz pituitarne žlijezdenak on prve doze	paraliza (pogledati Odjeljak 4.4.), napad, idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor mozga) (pogledati Odjeljak 4.4.)
<b>Poremećaji vida</b>			vizuelne smetnje			
<b>Srčani poremećaji</b>			palpacije			
<b>Vaskularni poremećaji</b>	naleti vrućine					pulmonarna embolija, hipertenzija, hipotenzija (pogledati Odjeljak 4.4)
<b>Poremećaji gastrointestinalnog trakta</b>		mučnina	dijareja, povraćanje			
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>			abnormalan test funkcije jetre (obično prolazan)			abnormalna funkcija jetre, žutica
<b>Poremećaji kože i subkutanog tkiva</b>		hiperhidroza	gubitak kose			Stevens-Johnsonov sindrom/Toksična epidermalna nekroza (SJS/TEN) (pogledati Odjeljak 4.4.), toksična erupcija kože, multififormni eritem
<b>Poremećaji mišićnoskeletnog sistema, vezivnog tkiva i kostiju</b>	bol u kostima	artralgija, slabost mišića	mijalgija			smanjenje koštane mase, osteoporozna (uključujući frakturu kičme , vidjeti odjeljak 4.4)
<b>Poremećaji respiratorni</b>						Intersticijalno oboljenje pluća

nog trakta, toraksa i medijastinuma						
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke		osjetljivost grudi, atrofija grudi, vulvovaginalna suvoća				vulvovaginitis, smanjen libido, vaginalno krvarenje
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Periferni edem, reakcija na mjestu injektovanja, npr. otvrdnuće, eritem, bol, apscesi, otok, čvorovi, čirevi i nekroze	groznica, umor			

\*\*promjene raspoloženja (dugoročna upotreba: frekvencija 'čestih' neželjenih reakcijâ i kratkoročna upotreba: frekvencija 'neouobičajenih' neželjenih reakcijâ.

Kod ženâ koje boluju od karcinoma dojke u ranom stadijumu, a liječene su GnRH agonistom u kombinaciji sa tamoksifenom ili inhibitorom aromataze, najčešće uočene neželjene reakcije uključivale su:

Veoma često: mučnina, umor, mišićno-koštani poremećaji, osteoporoza, naleti vrućine, hiperhidroza, nesanica, depresija, smanjen libido, vulvovaginalna suvoća i dispareunija, urinarna inkontinencija, hipertenzija.

Često: Dijabetes melitus, hiperglikemija, reakcija na mjestu primjene, prelom uslijed preosjetljivosti, embolija.

Rijetko: QT produženje

Kod djece: U početnoj fazi liječenja dolazi do kratkoročnog porasta polnih hormonâ u vidu zapaljenja, praćenog opadanjem do vrijednosti u prepubertetskom opsegu. S obzirom na ovo farmakološko dejstvo, neželjene reakcije se naročito mogu javiti na početku liječenja.

Tabela sa listom neželjenih reakcijâ

Vrsta sistema organâ	Veoma česte	Česte	Neuobičajene	Rijetke	Veoma rijetke	Nepoznate
Poremećaji imunog sistema					Preosjetljivost (osip, svrab, urtikarija, piskanje, groznica, jeza i anafilaktičke reakcije)	
Psihijatrijski poremećaji		depresija (vidjeti odjeljak 4.4) emocionalna nestabilnos				

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**

		t				
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		Glavobolja			pituitarna apopleksija zabilježena je kod pacijenata sa adenomom pituitarne žlijezde i krvarenjem iz pituitarne žlijezdenakon prve doze	napad, idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor mozga) (pogledati Odjeljak 4.4.)
<b>Poremećaji gastrointestinalnog trakta</b>		bolovi u predjelu abdomena, abdominalni i grčevi, mučnina, povraćanje				
<b>Poremećaji kože i subkutanog tkiva</b>		akne				Stevens-Johnsonov sindrom/Toksična epidermalna nekroza (SJS/TEN) (pogledati Odjeljak 4.4.), toksična erupcija kože, multififormni eritem
<b>Poremećaji mišićnoskeletnog sistema, vezivnog tkiva i kostiju</b>			mijalgija			
<b>Poremećaji respiratornog trakta, toraksa i medijastinuma</b>						Intersticijalno oboljenje pluća
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke</b>		vaginalno krvarenje, mrlje** i vaginalni sekret				
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		reakcije na mjestu injektovanja (npr. induracija, eritem. bol, apsces, otok, noduli i nekroza)				

\*\*Uopšte, pojava vaginalnih mrljâ pri nastavku liječenja (nakon mogućeg prestanka krvarenja tokom prvih mjesec dana liječenja) bi trebalo da bude procijenjena kao znak potencijalno male doze. Supresija pituitarne žlijezde bi potom trebalo da bude određena pomoću GnRH (gonadotropin oslobađajući hormon) testa.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**

## Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## 4.9 Predoziranje

Nije zabilježen slučaj predoziranja.

U animalnim ispitivanjima, pri dozama oko 500 puta većima od onih preporučenih za ljude uočeni su dispneja, smanjena aktivnost i lokalna iritacija na mjestu primjene. Pacijente u slučaju predoziranja treba pažljivo pratiti, a liječenje treba biti simptomatsko i sa podrškom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: analozi gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH agonisti) ATK  
oznaka: L02AE 02

Lectrum sadrži leuprorelin acetat, sintetski, nonapeptidni analog prirodnog gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH), koji djeluje snažnije od prirodnog hormona. Leuprorelin acetat je peptid i stoga nije srodan steroidima. Pri hroničnoj primjeni inhibira proizvodnju gonadotropina, čime se potiskuje lučenje steroida iz jajnika i testisa. Nakon obustave terapije, taj učinak nestaje.

Na početku primjene leuprorelin acetata povise se razine cirkulirajućih gonadotropina, zbog čega se privremeno povise i razine gonadalnih steroida i kod muškaraca i kod žena. S nastavkom primjene leuprorelin acetata razine gonadotropina i spolnih steroida se snižavaju. Razine testosterona kod muškaraca, koje se najprije povise kao odgovor na rano oslobađanje luteinizacijskog hormona (LH), nakon otprilike 2-4 sedmice, snize se do vrijednosti jednakih onima nakon kastracije. Kod predmenopauzalnih se žena razine estradiola unutar mjesec dana od početka liječenja snize do vrijednosti jednakih onima u postmenopauzi.

Lijek se nakon subkutane (potkožne) ili intramuskularne primjene dobro apsorbira, veže se na receptore luteinizirajućeg oslobađajućeg hormona (LHRH) i brzo se razgrađuje. Pri navedenim načinima primjene, početna visoka razina leuprorelina u plazmi postiže se unutar 3 sata, nakon 24-48 sati snizi se do održavajućih vrijednosti od 0,3 do 0,8 ng/mL i potom se nastavlja sporo snižavati. Učinkovite razine održavaju se 30-40 dana nakon jednokratne doze.

Leuprorelin acetat nije učinkovit ako se uzme peroralno.

*Muškarci (karcinom prostate):*

Provedeno je randomizirano, otvoreno, komparativno, multicentrično ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti doza od 3,75 mg i 11,25 mg leuprorelin acetata u depou. Uključeno je 48 % pacijenata sa

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**

lokalno uznapredovalom (T3N0M0) i 52 % pacijenata sa metastatskom bolešću. Nakon mjesec dana srednja razina testosterona u serumu snizila se ispod praga pri hemijskoj kastraciji (0,5 ng/mL) i nastavila se dalje snižavati te se stabilizirala pri vrijednosti nižoj od praga pri kastraciji. Sniženje razine serumskog testosterona bilo je u obje skupine praćeno i sniženjem razine serumskog PSA.

Dugoročna učinkovitost i sigurnost leuprorelina ispitana je u otvorenom, prospektivnom kliničkom ispitivanju s 205 ispitanika koji su primali 3,75 mg leuprorelina jedanput na mjesec za lijećenje raka prostate. Razine testosterona održavale su se ispod praga pri kastraciji tokom 63 mjeseca praćenja. Medijan vremena preživljavanja premašio je 42,5 mjeseci u ispitanika koji su primali leuprorelin acetat kao monoterapiju, a 30,9 mjeseci u onih koji su primali leuprorelin acetat u kombinaciji s antiandrogenima (ta je razlika bila posljedica razlika između dviju skupina na početku ispitivanja).

Meta-analiza koja je obuhvatila prvenstveno pacijente sa metastatskom bolešću pokazala je da nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju između pacijenata liječenih LHRH analogima i onih liječenih orhidektomijom.

Drugo je randomizirano, otvoreno, multicentrično, komparativno ispitivanje pokazalo da je leuprorelin acetat u kombinaciji sa flutamidom značajno produžio razdoblje bez bolesti i opće preživljavanje, kada se davao kao adjuvantno lijećenje uz radioterapiju u 88 pacijenata sa visokorizičnim, lokaliziranim (T1-T2 i PSA najmanje 10 ng/mL ili Gleasonov skor najmanje 7) ili lokalno uznapredovalim (T3-T4) rakom prostate. Optimalno trajanje dopunske terapije nije utvrđeno. U tom ispitivanju provedenom u SAD-u davala se veća doza leuprorelin acetata (7,5 mg na mjesec), što je terapijski ekvivalentno dozi u kojoj je lijek registriran u Europi.

Primjena LHRH agonista može se razmotriti i kod odabranih pacijenata s visokim rizikom od progresije bolesti nakon prostatektomije. Nema podataka o razdoblju bez bolesti ni o preživljenju pri primjeni leuprorelin acetata u toj grupi.

Neoadjuvantni leuprorelin acetat prije radioterapije je pokazao da smanjuje volumen prostate.

#### *Žene (očuvanje funkcije jajnika):*

U šest opservatornih studija činilo se da mjesečna primjena leuprorelina sa hemioterapijom ima zaštitno dejstvo (procjena izvršena na osnovu kliničkih mjerâ i simptomâ prijevremene insuficijencije jajnika) na kasniju funkciju jajnika. U prospektivnoj, randomizovanoj, kontrolisanoj studiji kod mladih ženâ u premenopauzi sa pozitivnim receptorom hormonâ (HR) i HR negativnim karcinomom dojke koje su podvrgnute hemioterapiji, istovremeno lijećenje leuprorelinom na mjesečnom nivou smanjilo je rizik od nastanka prijevremene insuficijencije jajnika. Nema podataka koji pokazuju efikasnost tromjesečne formulacije leuprorelina za očuvanje funkcije jajnikâ kod ženâ u premenopauzi koje su podvrgnute lijećenju hemioterapijom.

#### *Kod djece:*

Dolazi do reverzibilne supresije oslobađanja gonadotropina iz pituitarne žlijezde, a uz kasniji pad nivoa estradiola (E2) ili testosterona do vrijednosti u prijepubertetskom opsegu.

Incijalna stimulacija gonadâ (zapaljenje) može dovesti do vaginalnog krvarenja kod djevojaka koje na početku lijećenja već dobijaju menstruaciju. Na početku lijećenja može doći do povlaćenja krvarenja. Krvarenje obično prestaje uz nastavak lijećenja.

Sljedeći terapijski efekti mogu biti dokazani:

- Supresija nivoa bazalnog i stimulisanog nivoa gonadotropina do prijepubertetskih nivoâ.
- Supresija prijevremeno povećanih nivoâ polnih hormonâ do prijepubertetskih nivoa i prekid prijevremene menstruacije;
- Zastoj/involucija somatskog pubertetskog razvoja (Tanner faze);
- Poboljšanje/normalizacija odnosa hronološke starosti i starosti kostiju;

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**

- Prevenција progresivnog ubrzanja starosti kostiju;
- Smanjenje brzine rasta i normalizacija iste;
- Povećanje krajnje visine.

Rezultat liječenja je supresija patološki, prijevremeno aktivirane hipotalamske-pituitarno-gonadalne ose u skladu sa prije pubertetskim uzrastom.

U dugoročnom kliničkom istraživanju sprovedenom nad djecom koja su liječena leuprorelinom u dozama do 15mg mjesečno u periodu kraćem od 4 godine uočen je povratak progresije puberteta nakon prestanka liječenja. Praćenjem 20 ženskih ispitanika do odraslog doba pokazalo se da 80 % njih ima normalan menstrualni ciklus i da je došlo do 12 trudnoća kod 7 od 20 ispitanika, uključujući više trudnoća za 4 ispitanika.

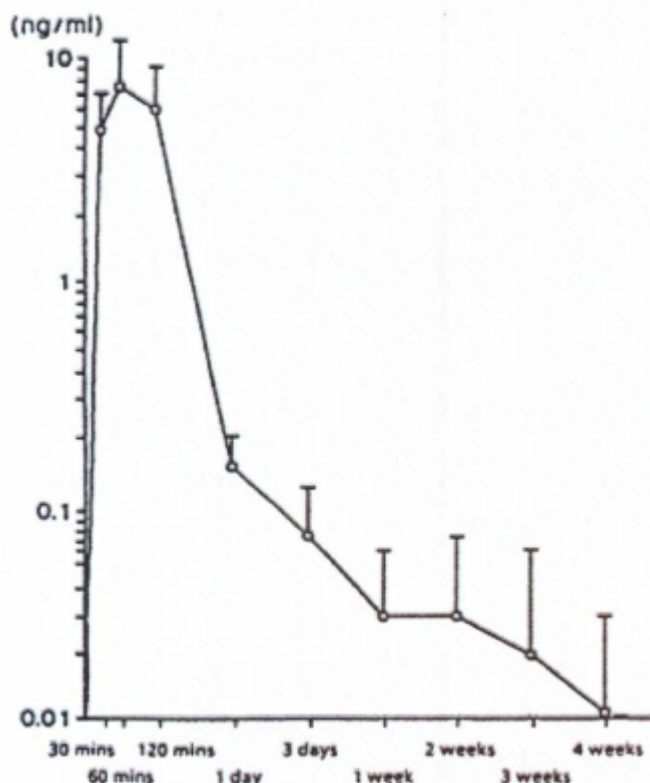
## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Priložene studije pokazuju da jedinične intramuskularne ili potkožne doze leuprorelin acetata preko raspona doza 3.75 - 15 mg rezultiraju mjerljivim razinama leuprorelin acetata tokom više od 28 dana, dobru biodostupnost, dosljedan i predvidljiv farmakokinetički profil i biološku učinkovitost na plazmatskim razinama manjim od 0,5 ng/ml. Farmakokinetički profil je sličan onom viđenom u ispitivanjima na životinjama pomoću spoja s početnom visokom razinom lijeka oslobođenom iz mikrokapsula tokom razgradnje i injekcije, nakon čega slijedi plato u periodu dvije do tri sedmice prije nego što razine postupno postaju nemjerljive. Čini se da postoji značajna razlika između načina primjene (intramuskularno vs potkožno) u biološkoj djelotvornosti ili farmakokinetici.

Metabolizam, distribucija i izlučivanje leuprorelin acetata kod ljudi još nije u potpunosti utvrđeno.

Kod djece:

Slika 1 prikazuje nivoe leuprorelina u serumu nakon pojedinačne supkutane primjene depoa leuprorelin-acetata pri dozi od 30 µg/kg tjelesne težine. Najveća vrijednost koncentracije u serumu dostiže se 60 minuta nakon primjene ( $7.81 \pm 3.59$  ng/ml).  $AUC_{0-672}$  iznosi  $105.78 \pm 52.40$  ng x hr/ml.



Slika 1: Nivoi leuprorelina u serumu nakon pojedinačne supkutane primjene 30 µg leuprorelin-acetata po kg tjelesne težine kao depo formulacije (n=6) (Srednja vrijednost ± SD)

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Teratogeni učinak uočen je kod zečeva, ali ne i kod štakora.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

Želatin, Copoly (DL laktatna kiselina/glikolna kiselina) 72:25 mol%, Manitol (E421)

Sterilni rastvarač (otapalo):

Karmeloza natrij, manitol (E421), polisorbit 80, acetatna (sirćetna) kiselina (za podešavanje pH), Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nisu prijavljene

### 6.3 Rok trajanja

24 mjeseca.

Kad se otopi sterilnim rastvaračem, suspenziju treba odmah primijeniti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati iznad 25°C.

Ne držati u frižideru ili zamrzavati

Čuvati u originalnom pakovanju, zbog zaštite od svjetlosti.

### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Jedna bočica koja sadrži 3.75 mg praha leuprorelin acetata, 1 ampula, špric za jednokratnu upotrebu, dvije 22G1/2 igle.

### 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala rukovanja

Svaki neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal treba biti zbrinut u skladu sa lokalnim propisima.

### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijernog nivoa (ZU).

## 7.NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Eriochem S.A.

Ruta - 12 Km, 452, (3107) Colonia Avellaneda

Departamento Parana, Entre Rios

Argentina

## NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (puštanje lijeka u promet)

Eriochem S.A.

Ruta - 12 Km, 452, (3107) Colonia Avellaneda

Departamento Parana, Entre Rios

Argentina

## NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina

Bosna i Hercegovina

## 8.BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**

04-07.3-2-10132/24, od 12.06.2025.godine

**9.DATUM ZADNJE REVIZIJE**  
12.06.2025. godine

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**12.6.2025.**