

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LUCRİN DEPOT 3 AY IM/SC 11,25 mg kullanıma hazır toz ve çözücü içeren çift bölmeli enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM:

Etkin Madde:

Löprolid asetat 11,25 mg (her bir kullanıma hazır enjektörde)

Yardımcı maddeler:

Sodyum karboksimetilselüloz 5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için liyofilize mikroküre toz içeren enjektör

Önceden doldurulmuş iki bölümlü bir enjektör içinde, seyreltici ile süspansiyon haline getirilmek üzere üretilmiş enjeksiyonluk liyofilize mikroküre tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LUCRİN DEPOT,

- **Prostat Kanseri:**
LUCRİN DEPOT, testosteron üretiminin kastrasyon düzeyinde baskılanmasının istendiği, lokal ileri evre veya metastatik prostat kanserinin tedavisinde endikedir.
- **Endometriyozis:**
LUCRİN DEPOT, hafif-şiddetli endometriyozis tedavisinde endikedir. Tedavi süresi 6 ay ile sınırlandırılmalıdır.
- **Uterus Miyomu:**
LUCRİN DEPOT, uterus miyomu tedavisinde yalnız pre-operatif dönemde endikedir. Tedavi süresi 6 ay ile sınırlandırılmalıdır.
- **Meme Kanseri:**
LUCRİN DEPOT, östrojen ve/veya progesteron reseptör pozitif premenopozal ve perimenopozal meme kanserli olguların hormonal tedavisinde (adjuvant veya metastatik olgular) over kaynaklı östrojen sekresyonunu önlemek amacıyla endikedir.
- **Santral Puberte Prekoks (gerçek erken puberte)**
LUCRİN DEPOT santral puberte prekoks (gerçek erken puberte - CPP) olan çocukların (9 yaşın altındaki kızlar, 10 yaşın altındaki erkekler) tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Uygulama şekli:

Bu ilaçlar sadece kullanma tecrübesi olan bir doktor veya hemşire tarafından hazırlanmalı ve verilmelidir.

Tavsiye edilen doz, her 3 ayda bir kez intramüsküler veya subkütan olarak uygulanan 11,25 mg'dır.

Enjeksiyon bölgesi, hastaya göre değişebilir.

Endometriyozis ve pre-operatif dönemde Uterus miyomu tedavisi endikasyonları için tedavi süresi 6 ay ile sınırlandırılmalıdır.

Prostat kanseri için GnRH analogları ile tedavi edilen hastalarda kastrasyona dirençli prostat kanseri gelişiminde tedavi genellikle devam eder.

Pediyatrik Popülasyon:

LUCRİN DEPOT ile tedavi edilen çocuklar, pediyatrik endokrinolog hekim gözetimi altında olmalıdır.

Doz şeması, bireysel olarak belirlenmelidir.

Önerilen başlangıç dozu, vücut ağırlığına bağlıdır.

Vücut ağırlığı 20 kg ve 20 kg'dan fazla olan çocuklar

130 mg sürekli-salımlı mikrokapsül içeren 1 ml (11,25 mg löprolid asetat) süspansiyon, tek bir subkütan enjeksiyon olarak her 3 ayda bir kez uygulanır.

Vücut ağırlığı 20 kg'dan az olan çocuklar

Bu gibi nadir vakalarda aşağıda yer alan dozaj, santral puberte prekoksun klinik etkinliğine göre uygulanmalıdır:

0,5 ml (5,625 mg löprolid asetat) her 3 ayda bir kez tek bir subkütan enjeksiyon olarak uygulanır. Süspansiyonun geri kalan kısmı atılmalıdır. Çocuğunuzun kilo alımı izlenmelidir.

Santral puberte prekoksun etkinliğine bağlı olarak yetersiz baskılama durumunda dozajın artırılması gerekebilir (Örneğin klinik bulgularda, LHRH testinde yetersiz gonadotropin supresyonu ya da lekelenme). Daha sonra uygulanacak olan etkili en düşük 3 aylık doz LHRH testine göre belirlenmelidir.

LUCRİN DEPOT, intramüsküler olarak önerilen dozlardan daha yüksek bir dozda verildiğinde enjeksiyon yerinde steril abseler sıklıkla görülür. Bu sebeple, bu gibi durumda LUCRİN DEPOT subkütan yoldan uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Intramüsküler/subkütan enjeksiyon ile ilgili rahatsızlığı azaltmak için çocuklarda enjeksiyonluk ilaçlar için mümkün olan en düşük hacimlerin kullanılması önerilir.

Tedavinin süresi, tedavinin başlangıcı ya da tedavi süresince ortaya çıkan klinik parametrelere (nihai boy prognozu, büyüme hızı, kemik yaşı ve/veya kemik yaşı ivmesi) bağlıdır ve uygun olması halinde tedavi edilen çocuğun yasal vasisi ile doktoru tarafından karar verilir. Tedavi sırasında, 6-12 ay boyunca kemik yaşı aralıkları izlenmelidir.

Klinik parametreleri dikkate alınarak, 12 yaşından büyük kızlarda ve 13 yaşından büyük erkeklerde meydana gelen kemik olgunlaşmasına göre tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Tedaviye başlamadan önce kızlarda gebelik olasılığı dışlanmalıdır. Tedavi sırasında gebelik oluşumu genellikle dışlanamaz. Bu gibi durumlarda, tıbbi tavsiye alınmalıdır.

Not:

Erken ergenlik belirtilerinin tekrarını önlemek için uygulama aralığı 90 ± 2 gün olmalıdır.

Uygulama şekli:

Tavsiye edilen doz, her 3 ayda bir kez intramüsküler veya subkütan olarak uygulanan 11,25 mg'dır. Enjeksiyon bölgesi, hastaya göre değişebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı için herhangi bir veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda kullanımına dair herhangi bir veri yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

LUCRİN DEPOT aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde löprolid asetatı veya benzer nonapeptidlere ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda;
- LUCRİN DEPOT hormon-duyarsız tümörü olan hastaların tedavisinde veya orşiektomi sonrası kullanımda;
- Gebelikte veya gebe olma ihtimali olan kadınlarda;
- Emziren kadınlarda,

Santral puberte prekoksü olan kızlarda:

- Gebelik ve laktasyon halinde
- Kesin tanısı konmamış vajinal kanamalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LUCRİN DEPOT tedavisi uzman bir doktor gözetimi altında uygulanmalıdır.

Löprolid asetat gibi GnRH agonistleri ile tedavi edilen hastalarda potansiyel şiddetli depresyon riski artmaktadır. Hastalar bu doğrultuda bilgilendirilmeli ve semptomların oluşması durumunda uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Konvülsiyonlar

Pazarlama sonrası dönemde, LUCRİN DEPOT ile tedavi edilen geçmişinde predispozan faktörü olan veya olmayan hastalarda konvülsiyon olguları bildirilmiştir. Konvülsiyonların mevcut klinik uygulamaya göre tedavi edilmesi gerekir.

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon

Löprolid kullanan hastalarda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri) bildirilmiştir. Hastalar şiddetli veya rekürren baş ağrısı, görme bozuklukları ve kulak çınlamasını da içeren idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon belirti ve semptomları açısından uyarılmalıdır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ortaya çıkarsa, löprolidin bırakılması düşünülmelidir.

Kadınlarda

LUCRİN DEPOT ile tedavi, özel gözetim altında yürütülmelidir.

Löprolid asetat tedavisine başlamadan önce, hastanın gebe olup olmadığı kontrol edilmelidir. Şüphe halinde gebelik testi yapılmalıdır. LUCRİN DEPOT ile tedaviye başlamadan önce oral kontraseptiflerin ve diğer hormon-bazlı kontraseptiflerin kullanımı durdurulmalıdır. Tedavi boyunca korunma için alternatif kontraseptif (hormon-bazlı olmayan) metotlar kullanılmalıdır. Hastanın gebe olduğu anlaşılır anlaşılmaz tedavi sonlandırılmalıdır.

Tedavinin erken dönemlerinde, seks hormonlarındaki geçici artışa bağlı olarak şikayetler ve semptomlarda artış olabilir. Bunlar tedaviye devam edildiğinde kesilecektir.

Menopoz esnasında doğal olarak kemik mineral yoğunluğunda (KMY) kayıp olması beklenir. Benzer şekilde, tıbbi olarak tetiklenmiş hipo-östrojenik durumu olan vakalarda da bu durum görülebilir. LHRH agonistlerinin kullanımının 6 aylık tedavi süresi boyunca KMY'de ayda ortalama %1 azalmaya neden olması muhtemeldir. Her %10 kemik mineral yoğunluğu kaybı ile kırık riski 2-3 kat artar. KMY kaybının altı aylık tedavi süresinden sonra geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Klinik çalışmalar, löprolid monoterapisi ile 6 aylık tedaviden sonra %3,2 ve 12 aylık tedaviden sonra %6,3'lük bir KMY kaybı göstermiştir.

Endometriyozis tedavisi için löprolid asetat alan hastalarda, hormon yerine koyma tedavisinin eklenmesinin kemik mineral dansite kaybını ve vasomotor semptomları azalttığı gösterilmiştir (ayrıca bkz. bölüm 4.8). LUCRİN DEPOT ile tedaviye başlamadan önce anormal vajinal kanamanın sebebi tespit edilmelidir.

Erkeklerde

Prostat Kanseri:

Prostat kanseri olan hastaların tedavisi, hormon tedavisinde tecrübeli olan bir hekim tarafından yakından takip edilmelidir. İlk haftalarda, şikayetler artabilir ve serum testosteron düzeylerindeki başlangıç artışının bir sonucu olarak semptomlar kötüleşebilir. Semptomatik olarak tedavi edilebilen az sayıdaki hastada, kemik ağrısında geçici bir artış yaşanabilir. Diğer LH-RH agonistlerinde olduğu gibi, ölümcül komplikasyonlara ve/veya felçe neden olabilecek izole edilmiş vakalarda üreter obstrüksiyon ve spinal kord kompresyonu gözlemlenmiştir.

Metastazdan kaynaklanan idrar yolu tıkanıklığı olan hastalar ilk haftalarda yakından takip edilmelidir. Bu hastalarda, orşiektomi ve östrojen ile tedavi daha güvenlidir. Metastatik vertebral lezyon hastaları, LUCRİN DEPOT ile tedavi başlangıcında yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Bu fazda, klinik tabloya göre bir anti-androjen ile geçici olarak kombine tedavi verilmesi düşünülebilir.

LUCRİN DEPOT 3 AY 11,25 mg ile tedavi edilen hastalarda bariz bir risk varsa iki haftalık bir süre için LUCRİN DEPOT 3 AY 11,25 mg yerine LUCRİN DEPOT'un günlük dozajı ile tedaviye başlanması düşünülebilir. Günlük tek doz iyi tolere edilirse LUCRİN DEPOT'a dönülebilir.

Löprolid asetatin kemik lezyonları üzerine etkisi kemik taramaları ile incelenebilir.

GnRH (gonadotropin salıverici hormonu) agonistleri alan erkeklerde hiperglisemi ve yüksek diyabet gelişimi riskinde artış bildirilmiştir. Hiperglisemi, diabetes mellitus gelişimine ya da diyabetli hastalarda glisemik kontrolün kötüleşmesine işaret edebilir. GnRH agonistleri alan hastalarda kan şekeri ve/veya (HbA1c) seviyeleri periyodik olarak izlenmeli ve duruma göre hiperglisemi ya da diyabet tedavisi için standart uygulamalar takip edilmelidir.

Erkeklerde GnRH agonistlerinin kullanımıyla bağlantılı olarak miyokard infarktüs gelişmesi, ani kardiyak ölüm ve inme risklerinde artış bildirilmiştir. Söz konusu risk, bildirilen olasılık oranları göz önüne alındığında düşük görünmektedir ve prostat kanseri hastalarında tedavi yöntemine karar verirken kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte bu risk dikkatle değerlendirilmelidir. GnRH agonistleri alan hastalar, kardiyovasküler hastalık gelişimini düşündüren semptom ve işaretler için izlenmeli ve güncel klinik uygulamalar doğrultusunda kontrol altına alınmalıdır.

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabilir.

Doktorlar, QT uzaması risk faktörleri ile ilgili öyküsü olan hastalarda veya QT aralığını uzatabilen eşzamanlı tıbbi ürünler alan hastalarda LUCRİN DEPOT tedavisine başlamadan önce, Torsade de pointes potansiyeli dahil olmak üzere yarar/risk oranını değerlendirmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Laboratuvar Testleri:

Löprolid asetata yanıt, testosteron, ve aynı zamanda prostata spesifik antijen serum düzeyleri ve asit fosfatazın serum düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Testosteron düzeyleri başlangıç dozunun etkisiyle yükselir ve sonra iki haftalık süre içinde kademeli olarak düşer. Kastrasyon sonrası (0,25 ng/ml) eşdeğer seviyelere iki ila dört hafta sonra erişilir ve daha sonra LUCRİN DEPOT ile tüm tedavi süresi boyunca korunur.

Tedavinin erken dönemlerinde asit fosfataz düzeylerinde geçici bir artış gözlenmiştir. Bu yükselmiş değerler genellikle tedavinin iki ila dördüncü haftasında %25'den fazla azalır.

Pediyatrik popülasyon:

Tedaviye başlamadan önce idiyopatik ve/veya nörojenik santral puberte prekoksun kesin tanısının konması gereklidir. Psödo puberte prekoks (gonadal veya adrenal tümör veya hiperplazi) ve gonadotropin bağımsız puberte prekoks (testis toksikozu, ailevi Leydig hücre hipoplazisi) ihtimali ortadan kaldırılmalıdır.

Tedavi uzun süreli olup bireysel olarak ayarlanır. LUCRİN DEPOT düzenli aylık periyotlarla mümkün olduğunca hassas bir şekilde uygulanmalıdır Enjeksiyon tarihinin bir kaç günlük (90 ± 2 gün) istisnai gecikmesi tedavi sonucunu etkilemez.

Enjeksiyon bölgesinde steril apsenin görülmesi durumunda (çoğunlukla tavsiye edilenden daha yüksek dozlarda, İM enjeksiyondan sonra rapor edilmiştir) löprolid asetat depotun absorpsiyonu azalabilir. Bu durumda hormon parametreleri (testosteron, estradiol) 2 haftalık aralıklarla izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Progresif beyin tümörü olan çocukların tedavisinde dikkatle bireysel yarar-zarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Kızlarda hormonun kesilme belirtisi olarak ilk enjeksiyondan sonra vajinal kanama, lekelenme ve akıntı görülebilir. Tedavinin ilk/ikinci ayından sonraki vajinal kanamanın incelenmesi gerekir.

Santral puberte prekoksun GnRH tedavisi esnasında kemik mineral yoğunluğu (KMY) azalabilir. Ancak tedavinin kesilmesini takiben kemik kütlesi büyümesi korunur ve geç ergenlerde pik kemik kütlesi tedaviden etkilenmediği gözükmektedir.

GnRH tedavisinin kesilmesi ile femur başı epifiz kayması görülebilir. Öngörülen varsayım GnRH agonistleri ile tedavi esnasındaki düşük östrojen konsantrasyonlarının epifiz plağını zayıflattığıdır. Tedavinin durdurulmasından sonra büyüme hızı artışı epifizin yer değiştirmesi için kesme kuvvetinin azalması ile sonuçlanır.

Doz rejimine uyulmaması veya yetersiz dozlama pubertal sürecin yetersiz kontrolü ile sonuçlanabilir. Yetersiz kontrol sonuçları, menstrüasyon, meme büyümesi veya testislerde büyüme gibi puberte semptomlarının nüksetmesidir. Terapötik doz belirlendikten sonra gonadotropin ve seks steroid düzeyleri prepubertal seviyelere düşecektir.

Gonadlar tarafından steroid sekresyonunun yetersiz kontrolünün uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Erişkin boyunda daha fazla uzlaşma mümkün olabilir.

Sodyum Uyarısı:

LUCRİN DEPOT her “doz”unda 23 mg’dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında sodyum içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Androjen yetersizliği tedavisi QT aralığını uzatabileceği için, LUCRİN DEPOT’un QT aralığı uzamasına sebep olduğu bilinen tıbbi ürünlerle veya Sınıf IA (örn. kinidin, disopiramid) ya da Sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmikler, metadon, moksifloksasin, antipsikotikler vb. gibi Torsade de Pointes’i indükleyebilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması halinde dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Seks hormonları löprolid asetatın etkisini inhibe ederler. Bu nedenle, bu ilaçlar aynı anda kullanılmamalıdır.

Çocuklarda, büyüme hormonu ile etkileşim meydana gelebilir. Bu da overlerin gelişimini etkileyebilir. Eğer birlikte kullanılacaksa, hasta bu bakımdan yakından takip edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon :

Çocuklarda, büyüme hormonu ile etkileşim meydana gelebilir. Bu da overlerin gelişimini etkileyebilir. Eğer birlikte kullanılacaksa, hasta bu bakımdan yakından takip edilmelidir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kullanımı için herhangi bir veri yoktur.

Geriyatrik Popülasyon

Yaşlı hastalarda kullanımına dair herhangi bir veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar. Eğer gebeliği önleyici bir yöntem gerekli görülüyorsa hormonal olmayan bir korunma yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

LUCRİN DEPOT'un gebelik döneminde kullanımı kontrendikedir. Gebe kadınlarda löprolid asetatın kullanımının zararlarının değerlendirilmesi için yeterli veri yoktur. Mevcut az sayıdaki deneyim gebelik esnasında löprolid asetat kullanımı ile konjenital malformasyonlarda risk artışını düşündürmez. Ancak hayvan çalışmaları farmakodinamik aktivitenin bir sonucu olarak üreme toksitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel risk bilinmemektedir. Bu yüzden LUCRİN DEPOT ile tedaviye başlamadan önce gebelik ihtimali elimine edilmelidir.

Laktasyon dönemi

LUCRİN DEPOT'un laktasyon döneminde kullanımı kontrendikedir. Löprolid asetatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. LUCRİN DEPOT tedavisine başlamadan önce emzirme sonlandırılmalıdır ve LUCRİN DEPOT tedavisi sırasında emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Pitiüter-gonadal eksen üzerine löprolid asetatın farmakolojik etkileri dikkate alındığında ve depo formülasyon ile elde edilen hayvan bulguları esas alındığında LUCRİN DEPOT'un erkek ve kadın fertilitesi üzerine olumsuz etkileri olabilir (bkz. Bölüm 5.1). Kadınlarda löprolid asetat ve benzer analogları ile yapılan klinik ve farmakolojik çalışmalarda, 24 haftaya kadar sürekli uygulandıktan sonra ilacın kesilmesiyle fertilitate süpresyonunun tümüyle geri döndüğü gösterilmiştir. İnsanlarda löprolid asetat ile tedaviyi takiben erkek fertilitesine etkileri üzerine veri yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LUCRİN DEPOT'un tepki verme yeteneğini olumsuz etkilediğine dair herhangi belirti bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Löprolid asetata uzun süreli maruziyet (6-12 ay) osteoporoza yol açabilir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Erkeklerde:

Daha önce hormon tedavisi almamış olan erkeklerde, tedavinin ilk haftasında genellikle başlangıç seviyesinin üzerinde testosteron düzeyleri oluşur. İkinci haftanın sonunda tedavinin başlangıcında var olan seviyeye veya daha alt düzeylere düşer. Bununla birlikte, tedavinin ilk haftalarında prostat kanseri semptomlarının geçici olarak şiddetlenmesi riski vertebral metastazı ve/veya obstrüktif üropatisi veya hematürisi olan hastalarda endişe nedenidir. Alevlenme geçici zayıflık ve/veya bacaklarda parestezi ya da üriner semptomlarda kötüleşme gibi nörolojik problemlere sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kadınlarda:

Tedavinin ilk haftaları boyunca kadınlarda estradiol seviyelerindeki geçici artıştan kaynaklanan şikayetler ve semptomlarda artış olabilir.

Çocuklarda:

Çocuklarda tedavinin ilk fazında, pre-pübertal aralık içindeki değerlere düşüşü takiben seks hormonu seviyesinde kısa süreli alevlenme şeklinde artış görülür. Farmakolojik etkiye bağlı olarak advers olaylar bilhassa tedavi başlangıcında görülebilir.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklıklarla görülür: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

Aşağıdaki istenmeyen etkiler klinik çalışmalar esnasında gözlenmiştir ya da bu veya diğer LUCRİN DEPOT formülasyonları ile pazarlama sonrası deneyim boyunca bildirilmiştir.

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Bilinmiyor	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Rinit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Vajinal enfeksiyon	-	Çok Yaygın	Yaygın
	Bronşit	Yaygın	-	-
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Apse	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Enfekte kist	Yaygın olmayan	-	-
	Viral enfeksiyon	Yaygın olmayan	-	-
	Kandidiyazis	Yaygın olmayan	Yaygın (vulvovajinal)	-
	Sepsis	Yaygın olmayan	-	-
	İnfluenza (Grip)	-	Yaygın	Yaygın olmayan
	Farenjit	Bilinmiyor	Yaygın	Yaygın olmayan
	Pnömoni	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Sinüzit	-	-	Yaygın olmayan
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	-	Yaygın olmayan	-
	Fungal deri enfeksiyonu	Yaygın olmayan	-	-
	Piyelonefrit	-	Yaygın olmayan	-
Fronkül	-	Yaygın olmayan	-	
Nazofarenjit	-	Yaygın	-	
(Kist ve polipler dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu neoplazmlar	Neoplazm	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan (serviks neoplazmı)
	Psödolenfoma	Yaygın olmayan	-	-
	Deri kanseri	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Meme neoplazmı	-	Yaygın olmayan	-
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Lökopeni	-	Yaygın olmayan	-
	Anemi	Yaygın	Bilinmiyor	-
	Lenfadenopati	-	Yaygın olmayan	-

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
		-		
	Eozinofili	Yaygın olmayan	-	-
	Demir eksikliği anemisi	-	Yaygın	-
	Koagülopati	-	Yaygın olmayan	-
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık	Yaygın olmayan	-	Yaygın olmayan
	Anafilaktik reaksiyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Çok seyrek
	Genel alerjik reaksiyonlar (ateş, döküntü, örn. kaşıntı)	-	-	Çok seyrek
Endokrin hastalıkları	Guatr (Tiroit bezinin büyümesi)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Pitüiter apopleksi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Tiroidit	-	Yaygın	-
	Erken ergenlik	-	-	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Anoreksi	Yaygın	Yaygın olmayan	-
	Diabetes mellitus	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	İştah artışı	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Hiperglisemi	Yaygın olmayan	-	-
	Hipoglisemi	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Dehidrasyon	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Hiperlipidemi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Hiperkolesterolemi	-	Yaygın	-
	Hiperfosfatemi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Hipoproteinemi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Anormal kilo alımı	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
	Anormal kilo kaybı	Yaygın	Çok yaygın	-
	İştah azalması	-	Yaygın	-
	Büyüme gecikmesi	-	-	Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar	Ruh hali değişimleri -uzun süreli kullanım -kısa süreli kullanım	Yaygın Yaygın olmayan	Yaygın Çok yaygın	Yaygın Yaygın olmayan
	Sinirlilik	Bilinmiyor	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Libido azalması	Çok yaygın	Çok yaygın	-
	Libido artışı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Uykusuzluk	Yaygın	Çok yaygın	Bilinmiyor
	Uyku bozukluğu	Yaygın olmayan	Yaygın	Bilinmiyor
	Depresyon -uzun süreli kullanım	Yaygın	Yaygın	Yaygın

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	-kısa süreli kullanım	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Anksiyete	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Delüzyon	Bilinmiyor	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
	Kafa karışıklığı	-	Yaygın	-
	İntihar düşüncesi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	İntihar girişimi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Kararsız duyu durum	-	Çok yaygın	Yaygın
	Kişilik bozuklukları	-	Yaygın olmayan	-
	Majör depresyon	-	Yaygın	-
	Anormal düşünce	-	Yaygın	-
	Öforik ruh hali	-	Yaygın olmayan	-
	Düşmanlık	-	Yaygın	-
	Apati (Duyumsuzluk)	-	Yaygın olmayan	-
	Ajitasyon (Huzursuzluk)	-	Yaygın	-
	Çılgılık atma	-	Yaygın olmayan	-
	Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Yaygın	Çok Yaygın
Baş ağrısı		Yaygın	Çok Yaygın	Yaygın Bu gruptaki diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, çok seyrek pitüiter apopleksi vakaları, pitüiter adenomlu hastalarda uygulamanın başlamasını takiben bildirilmiştir.
Paraestezi		Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Letarji		Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Uyuklama		Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Bellek bozukluğu		Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Hafıza kaybı		-	Yaygın	-
Amnezi (Unutkanlık)		-	Yaygın	-
Tat alma bozukluğu		Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Hipoestezi		Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
Senkop		Bilinmiyor	Yaygın	Yaygın olmayan
Migren		-	Çok yaygın	-
Hipertoni		-	Yaygın	-
Ataksi		-	Yaygın olmayan	-
Tremor	Yaygın olmayan	Yaygın	-	

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	Basit parsiyal nöbetler	Yaygın olmayan	-	-
	Hiperkinezi	-	Yaygın	Yaygın olmayan
	Periferik nöropati	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Serebrovasküler olay	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Bilinç kaybı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Geçici İskemik Atak (TIA)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Felç	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Nöromiyopati	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri) (bkz. bölüm 4.4)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Konvülsiyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Pozisyonel baş dönmesi	-	Yaygın	-
	Anormal koordinasyon	-	Yaygın	-
	Lokal konvülsiyonlar	-	Yaygın	-
	Göz hastalıkları	Bulanık görme	Yaygın	Yaygın
Göz rahatsızlığı		Bilinmiyor	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Göz bozukluğu		Bilinmiyor	Yaygın	Bilinmiyor
Ambliyopi		Yaygın olmayan	Yaygın	Bilinmiyor
Göz kuruluğu		Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Göz ağrısı		-	Yaygın olmayan	-
Konjunktivit		-	Yaygın	-
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Kulak ağrısı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	-
	Vertigo	Yaygın olmayan	Yaygın	-
	Tinnit	Yaygın olmayan	Yaygın	Bilinmiyor
	İşitme kaybı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Sağırılık	-	Yaygın	-
	Taşit tutması	-	Yaygın	-
	Kulak şişmesi	-	Yaygın	-
Kardiyak hastalıkları	Konjestif kalp yetmezliği	Yaygın	Bilinmiyor	-
	Aritmi	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Miyokard infarktüsü	Yaygın	Bilinmiyor	-
	Anjina pectoris	Yaygın	Bilinmiyor	-
	Ventriküler ekstrasistol	Yaygın olmayan	-	-
	Taşikardi	Bilinmiyor	Yaygın	Bilinmiyor

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	Kalp yetmezliği	Yaygın olmayan	-	-
	Bradikardi	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Ani kardiyak ölüm	Bilinmiyor	-	-
	Atriyoventriküler blok	Yaygın olmayan	-	-
	Palpitasyon	-	Yaygın	-
	Vasküler hastalıkları	Sıcak basması	Çok yaygın	Çok yaygın
Vazodilasyon		Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Anjiyopati		Yaygın olmayan	-	-
Lenfödemi		Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Hipertansiyon		Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Tromboflebit		Yaygın	-	-
Flebit		Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Tromboz		Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Anevrizma		Yaygın olmayan	-	-
Sirküler kollaps		Yaygın olmayan	-	-
Kızarma		Çok yaygın	-	-
Hematom		Yaygın olmayan	-	-
Hipotansiyon		Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Varis		Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Zayıf periferik dolaşım		Yaygın olmayan	-	-
Periferik vasküler bozukluk		-	-	Yaygın olmayan

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Plevral sürtünme	Yaygın	Bilinmiyor	-
	Pulmoner fibröz	Yaygın	Bilinmiyor	-
	Epistaksi	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
	Dispne	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Hemoptizi	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	-
	Amfizem	Yaygın olmayan	-	-
	Disfoni	-	Yaygın olmayan	-
	Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın	Bilinmiyor
	Astım	Yaygın	-	Yaygın olmayan
	KOAH (Bronşlarda kalıcı ve ilerleyici darlıkta giden kronik akciğer hastalığı)	Yaygın olmayan	-	-
	Plevral efüzyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Akciğer infiltrasyonu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Solunum bozukluğu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Sinüs tıkanıklığı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Akut pulmoner ödem	Yaygın	-	-
	Pulmoner emboli	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	İnterstisyel akciğer hastalığı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Balgam artışı	-	Yaygın	-
	Larengospazm	-	Yaygın olmayan	-
	Orofarengeal ağrı	-	Yaygın	-
Gastrointestinal hastalıkları	Kabızlık	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
	Bulantı	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın
	Öğürme	-	Yaygın	-
	Kusma	Yaygın	Yaygın	Yaygın
	Gastrit	Yaygın olmayan	Yaygın	-
	Gastrointestinal kanama	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Karında gerginlik	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Diyare	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Disfaji	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
	Dispepsi	-	Yaygın	Yaygın olmayan
	Diş eti kanaması	-	Yaygın olmayan	-
	Ağız kuruluğu	Bilinmiyor	Yaygın	Bilinmiyor
	Karın ağrısı	-	Yaygın (alt ve üst)	Yaygın
	Duodenal ülser	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Gastorintestinal bozukluk	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Peptik ülser	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	Rektal polip	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Flatülans (Bağırsak gazı)	-	Yaygın	-
	Gingivit	-	Yaygın	Yaygın olmayan
	Stomatit	-	Yaygın	-
	Melena	-	Yaygın	-
	Kolit	-	Yaygın olmayan	-
	Karında rahatsızlık	-	Yaygın	-
	Dil bozukluğu	-	Yaygın	-
	Karın krampları	-	-	Yaygın
	Hepatobilyer hastalıkları	Hepatik fonksiyon anormalliği	Bilinmiyor	Yaygın
Ağır karaciğer hasarı		Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Kolestatik hepatit		Yaygın olmayan	-	-
Hepatoselüler hasar		Yaygın olmayan	-	-
Sarılık		Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Karaciğer hassasiyeti		-	Yaygın olmayan	-
Hepatik steatoz		-	Yaygın	-
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Eritem	Yaygın	Yaygın	-
	Saç kaybı	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
	Ekimoz	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın
	Makülopapüler döküntü	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	-
	Deri kuruluğu	Yaygın olmayan	Yaygın	Bilinmiyor
	Fotosensitivite reaksiyonu	Bilinmiyor	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
	Ürtiker	Bilinmiyor	Yaygın	Bilinmiyor
	Hiperhidroz	Çok yaygın	Çok yaygın	Bilinmiyor
	Dermatit	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Deri reaksiyonları	Yaygın	Yaygın	-
	Anormal saç büyümesi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Kıl (saç) bozukluğu	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
	Prurit	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Deri renk değişimi	-	Yaygın olmayan	-
	Gece terlemesi	Yaygın olmayan	Yaygın	-
	Pigmentasyon bozukluğu	Bilinmiyor	Yaygın	Bilinmiyor
	Deri lezyonu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Soğuk ter	Yaygın olmayan	-	-
	Akne	-	Çok yaygın	Yaygın
Sebore	-	Yaygın	-	

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	Anormal deri kokusu	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Hirsutizm	-	Yaygın	Yaygın olmayan
	Egzema	-	Yaygın	-
	Tırnak bozukluğu	-	Yaygın	Yaygın olmayan
	Deri bozukluğu	-	Yaygın olmayan	-
	Deri nodülü	-	Yaygın	-
	Büllöz dermatit	-	Yaygın	-
	Eritema multiforme	-	-	Yaygın
	Çatlaklar	-	-	Yaygın
	Yüz şişmesi	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Püstüllü döküntü	-	-	Yaygın
	Deri hipertrofisi	-	-	Yaygın olmayan
	Purpura	-	-	Yaygın olmayan
	Lökoderma	-	-	Yaygın olmayan
	Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Kemik ağrısı	Çok yaygın	Yaygın
Miyalji		Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Kemik şişmesi		Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Artropati		Bilinmiyor	Yaygın	Yaygın olmayan
Artralji		Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Sırt ağrısı		Yaygın	Çok yaygın	-
Artrit		-	Yaygın olmayan	-
Kas zayıflığı		Çok yaygın	Yaygın	-
Kas çekilmesi		-	Yaygın	-
Ekstremitte ağrısı		Yaygın	-	-
Kas spazmı		Yaygın	Yaygın	-
Ankilozan spondilit		Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Tenosinovit		Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Boyun ağrısı		-	Yaygın	-
Osteoartrit		-	Yaygın	-
Ense sertliği		-	Yaygın	-
Muskuloskeletal sertlik		-	Yaygın	-
Periartrit		-	Yaygın	-
Miyopati		-	-	Yaygın olmayan
Osteoporoz		Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Üriner inkontinans	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Disüri (İşeme zorluğu)	Yaygın	Yaygın	-
	Polaküri	Yaygın olmayan	Yaygın	Bilinmiyor
	İdrar sıkıştırması	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Hematuri	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Noktüri	Çok yaygın	Yaygın	-
	Üriner retansiyon	Yaygın olmayan	-	-
	Miktürisyon bozukluğu (İşeme bozukluğu)	Yaygın olmayan	-	-
	Mesane spazmı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	İdrar yolu bozukluğu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	İdrar yolu obstrüksiyonu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Poliüri	Yaygın olmayan	-	-
	Böbrek ağrısı	-	Yaygın	-
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Jinekomasti	Yaygın	-	Yaygın
	Meme hassasiyeti	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Meme değişiklikleri	-	Yaygın	Yaygın
	Sertleşme bozukluğu	Çok yaygın	-	-
	Testiküler atrofi	Yaygın	-	Bilinmiyor
	Testiküler ağrı	Yaygın olmayan	-	-
	Meme büyümesi	Yaygın olmayan	Yaygın	Yaygın olmayan
	Meme ağrısı	Bilinmiyor	Çok yaygın	Yaygın olmayan
	Pelvik ağrı	-	Yaygın	-
	Testiküler bozukluk	Çok yaygın	-	Bilinmiyor
	Penis şişmesi	Bilinmiyor	-	-
	Penis bozukluğu	Bilinmiyor	-	-
	Prostat ağrısı	Bilinmiyor	-	Bilinmiyor
	Penil blister (Penis kabarması)	Yaygın	-	-
	Vajinal kanama	-	Yaygın olmayan	Yaygın
	Dismenore	-	Yaygın	Yaygın olmayan
	Menstrüel bozukluk	-	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan
	Meme şişmesi	-	Yaygın olmayan	-
	Göğüs atrofisi (Meme küçülmesi)	-	Yaygın	-
	Genital akıntı	-	Yaygın	Yaygın
Vajinal akıntı	-	Yaygın	Yaygın	

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	Galaktore (Aşırı süt akıntısı)	-	Yaygın	-
	Metroraji	-	Yaygın	Bilinmiyor
	Menopozal semptomlar	-	Yaygın	-
	Disparüni	-	Yaygın	-
	Rahim bozukluğu	-	Yaygın olmayan	-
	Vajinit	-	Çok yaygın	Yaygın
	Menoraji	-	Yaygın	Bilinmiyor
	Serviks ağrısı	-	Çok yaygın	-
	Serviks bozukluğu	-	-	Yaygın olmayan
	Feminizasyon kazanılması	-	-	Yaygın olmayan
	Lekelenme	-	-	Yaygın Not: Genellikle devamlı tedavi ile (tedavinin ilk ayında muhtemel kanamanın durdurulmasını takiben) vajinal lekelenme görülmesi dozajın altında kalınma ihtimalinin işareti olarak değerlendirilmelidir. Hipofiz bez baskılanması daha sonra LHRH testi ile tayin edilmelidir.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Ağrı	Yaygın	Çok yaygın	Yaygın
	Göğüs ağrısı	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Ödem	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Periferik ödem	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
	Gravitasyonel ödem	Yaygın olmayan	-	-
	Uygulama bölgesi ödemi	Yaygın	-	-
	Mukozal kuruluk	Yaygın olmayan	-	-
	Asteni	Yaygın	Çok yaygın	Bilinmiyor
	Yorgunluk	Çok yaygın	Yaygın	-
	Pireksi	Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın
Enjeksiyon bölgesi inflamasyonu	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor	

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	Enjeksiyon bölgesinde aşırı duyarlılık	-	Yaygın olmayan	-
	Enjeksiyon bölgesinde kitle	Yaygın	Yaygın olmayan	-
	Enjeksiyon bölgesinde ağrı	Yaygın	Çok yaygın	Bilinmiyor
	Enjeksiyon bölgesi sertliği	Yaygın	Çok yaygın	Bilinmiyor
	Enjeksiyon bölgesinde apse (steril)	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Enjeksiyon bölgesinde şişme	Yaygın	-	-
	Enjeksiyon bölgesi hematomu	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Enjeksiyon bölgesinde iritasyon	Yaygın olmayan	-	-
	Üşüme	Yaygın	Yaygın	Bilinmiyor
	Nodül	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Susama	Bilinmiyor	Yaygın	Bilinmiyor
	Halsizlik	Yaygın olmayan	Yaygın	-
	Grip benzeri hastalık	Yaygın	-	-
	Yürüme güçlüğü	Yaygın olmayan	-	-
	İnflamasyon	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Pelvik fibroz	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Sıcak basması	-	Çok yaygın	-
	Yüzde ödem	-	Yaygın olmayan	-
	Yaygın ödem	-	Yaygın	-
	Enjeksiyon alanında pruritus (Enjeksiyon bölgesinde kaşıntı)	-	Yaygın	-
	Enjeksiyon bölgesinde kanama	-	Yaygın	-
	Genel fiziksel sağlık bozulması	-	Çok yaygın	-
	İritabilite	-	Yaygın	-
	Hipertrofi	-	-	Yaygın olmayan

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
Araştırmalar	QT uzaması	Bilinmiyor	-	-
	Hematokrit azalması	Yaygın	-	-
	Hemoglobin azalması	Yaygın	-	-
	Kemik kütlesi kaybı	Bilinmiyor	Çok yaygın	Bilinmiyor
	Kan üresi artışı	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Kanda ürik asit artışı	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Kan kreatinin artışı	Yaygın	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Kırmızı kan hücresi sedimentasyon hızı artışı	Yaygın olmayan	-	Yaygın olmayan
	Kanda kalsiyum artışı	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Kanda alkali fosfataz artışı	Yaygın	-	-
	Kanda laktik dehidrogenaz artışı	Çok yaygın	-	-
	PSA artışı	Yaygın	-	-
	ALT artışı	Yaygın	-	-
	AST artışı	Çok yaygın	-	-
	Gama glutamil transferaz artışı	Yaygın	-	-
	Anormal elektrokardiyogram (EKG)	Yaygın	Bilinmiyor	-
	Miyokardiyal iskeminin EKG belirtileri	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Kanda testosteron artışı	Yaygın olmayan	-	-
	Anormal karaciğer fonksiyon testi	Yaygın olmayan	Yaygın	Bilinmiyor
	Trombosit sayısında azalma	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	-
	Kan potasyumu azalması	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	İdrarda protein mevcudiyeti	Yaygın olmayan	-	-
	Beyaz kan hücre sayısının artması	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Beyaz kan hücre sayısının azalması	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
Protrombin zamanı (PT) uzaması (Kanama zamanı)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-	

Sistem, Organ sınıfı	İstenmeyen Etki	Sıklık		
		Erkeklerde	Kadınlarda	Çocuklarda
	testlerinde süre uzaması)			
	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzaması (aPPT) (Kanama zamanı testlerinde süre uzaması)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Transaminaz artışı	Yaygın	-	-
	Kardiyak üfürüm	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	LDL artışı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Kanda trigliseridlerin artması	Bilinmiyor	Bilinmiyor	-
	Kan bilirubin artışı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Retikülosit sayısı artışı	Yaygın olmayan	-	-
	Vücut sıcaklığının artması	-	Yaygın olmayan	-
	Gizli kan pozitif (Gastrointestinal sistemde meydana gelen kanama)	-	Yaygın	-
	Anormal laboratuvar testleri	-	Yaygın olmayan	-
	Antinükleer antikor pozitif	-	-	Yaygın olmayan
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Kırık	Yaygın olmayan	-	-
	Omurga kırığı	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
	Kafa travması	Yaygın olmayan	-	-
	Düşme	Yaygın olmayan	-	-
	Cihaz tıkanması	Yaygın olmayan	-	-
Cerrahi ve tıbbi prosedürler	Tümör eksizyonu	Yaygın olmayan	-	-
	Transüretal mesane rezeksiyon	Yaygın olmayan	-	-
	Litotripsi	Yaygın olmayan	-	-

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Löprolid asetat depot süspansiyonun akut doz aşımının etkileriyle ilgili klinik deneyim bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda hastalar yakından izlenmeli ve tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immunomodülatör ajanlar, endokrin tedavi, hormonlar ve ilgili ajanlar, Gonadotropin salıverici hormon (GnRH) analogları
ATC Kodu: L02AE02

LUCRİN DEPOT'un etkin maddesi olan löprolid asetat sentetik bir nonapeptiddir. Bu nonapeptid LH-RH (gonadorelin veya gonadotropin serbestleştirici hormon) analogu, hipotalamusda üretilen doğal bir hormondur. Löprolid asetat bazı hormon ilişkili tümörlerin büyümesini engeller; üreme organlarının atrofisine de sebep olabilir.

Şimdiye dek uzun süreli tedaviden sonra antikör oluştuğuna dair bir bilgi yoktur.

Löprolid asetat hipofiz bezinden luteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormonun (FSH) salımını uyaran bir etkiye sahiptir. Bu sebeple, premenopozal dönemdeki kadınlarda başlangıçta LH ve FSH seviyelerinde oluşan artışı takiben östrojen seviyelerinde geçici bir artışa neden olur. Ancak, LUCRİN DEPOT'un sürekli uygulanması, LH, FSH ve östrojenlerin düzeylerinde düşmeyle sonuçlanır. Pre-menopozal dönemdeki kadınlarda östrojenler post-menopozal düzeylere iner. Söz konusu hormonal değişimler, önerilen dozlarda ilaç tedavisine başlandıktan sonra bir ay içinde gerçekleşir ve önerilen dozlarda tedavinin tüm dönemi boyunca korunur.

Kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de löprolid asetat LH ve FSH seviyelerinde geçici artışa sebep olur, bu yüzden testosteron salınımı artar. Ancak, LUCRİN DEPOT'un devamlı kullanımı testosteron üretimini kastrasyon seviyesine indiren LH ve FSH düzeylerinde azalmaya sebep olmaktadır. Bu etkiler tedavi başlangıcından sonra iki ila dört hafta içinde görülür ve tedavi sürecinin tümünde korunur.

Dolayısı ile löprolid asetat pitüiter gonadotropinler ve insan üreme organları üzerine spesifik etkilere sahiptir. Bu özellik, bilhassa kardiyovasküler advers etki riskini düşürür. Bu tip reaksiyonlar dietilstilbestrol gibi östrojenlerin kullanımı ile ilişkilidir. Jinekomasti ve karaciğer ile safra kesesi bozukluğu, tromboembolizm ve ödem gibi ilişkili diğer istenmeyen etkilerin riski de azalır. Tedavinin askıya alınması, pitüiter-gonadal sistem tarafından aktivitenin normale dönmesi ile sonuçlanır ki bu durum, tedavinin geri dönüşümlü olduğunu gösterir.

LUCRİN DEPOT 3 ay 11.25 mg östrojenlerin kullanımına bağlı risk artışı olan metastatik prostat kanserini olan hastalar için bir alternatif sunar.

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında yürütülen klinik çalışmalar, löprolid asetat gibi GnRH agonistleri tedavisine androjen ekseni inhibitörleri olan abirateron asetat ve enzalutamid, dosetaksel taksanlar ve kabazitaksel ve radyofarmasötik Ra-223 gibi ajanların eklenmesinden fayda gördüğünü göstermiştir.

Çocuklarda

Pitüiter gonadotropin serbestleşmesinin geçici olarak baskılanmasını takiben estradiol (E2) veya testosteron düzeyleri pre-pubertal aralık değerlerine düşer.

Başlangıçta gonadal uyarım (alevlenme), tedavi başlangıcında post-menarş olan kızlarda vajinal kanamaya sebep olabilir. Tedavi başlangıcında kesilme kanaması görülebilir. Tedavi devam ettiğinde kanama genellikle durur.

Aşağıdaki terapötik etkiler görülebilir:

- Bazal ve stimüle gonadotropin düzeylerinin pre-pubertal seviyelere baskılanması;
- Erken artmış olan seks hormon seviyelerin pre-pubertal seviyelere baskılanması ve erken menstrüasyonun durdurulması;
- Vücutta pubertal gelişimin (Tanner evreleri) durdurulması/engellenmesi;
- Kronolojik yaş ve kemik yaşı oranlarının iyileştirilmesi/normalleştirilmesi;
- Progresif kemik yaşı hızlanmasının önlenmesi;
- Büyüme hızının azalması ve normalleşmesi;
- Nihai boyda uzama.

Tedavi sonucu patolojik olarak, erken aktive olmuş hipotalamik-pitüiter-gonadal eksenin pre-pubertal yaşa göre baskılanmasıdır.

Löprolid asetat ile aylık 15 mg'a dek olan dozlarla tedavi edilen çocuklardaki uzun süreli klinik çalışmalarda, tedavinin kesilmesinden sonra pubertal gelişimin 4 yıldan daha uzun süre geriletildiği gözlenmiştir. 20 kadın hastanın erişkin yaşlardaki takibinde %80'inde normal menstrüasyon siklusları gözlenirken 4'ü çoklu gebelik olmak üzere 7'sinde toplam 12 gebelik görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

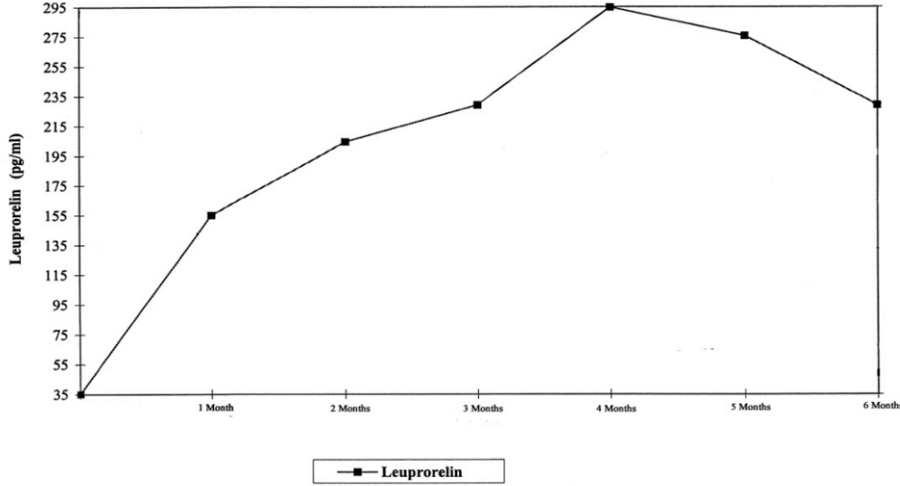
Genel özellikler:

Oral uygulamayı takiben, löprolid asetat aktif değildir. Bu ilacın subkütan uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı intramüsküler uygulama sonrasındaki biyoyararlanım ile kıyaslanabilir orandadır. LUCRİN DEPOT 3 AY 11,25 mg tek doz uygulanmasından üç ay sonra hala tespit edilebilir düzeylerde dir. Kronik uygulamayı takiben birikme yoktur.

Çocuklar:

Şekil 1'de LUCRİN DEPOT'un subkütan uygulanmasını (iki enjeksiyon) takiben ilk altı aylık dönemde çocuklarda löprolid asetat serum seviyeleri verilmiştir.

İlk enjeksiyondan itibaren, löprolid asetat serum seviyeleri, 4. ayda (294,79 pg/ml ± 105,42) maksimum serum seviyelerine ulaşırken, 6. aya (229,02 pg/ml ± 103,33) kadar hafifçe azalmaktadır.



Şekil 1: LUCRİN DEPOT tedavisinin ilk altı ayında serum löprolid asetat düzeyleri (iki subkütan enjeksiyon) (n=42-43)

Emilim:

Üç aylık formülasyon LUCRIN DEPOT 11,25 mg'ın ilerlemiş prostat kanserli erkek gönüllülere tek bir enjeksiyon olarak uygulanmasını takiben, löprolid asetat konsantrasyonunda hızlı bir artış gözlenmiştir. Ortalama tepe löprolid plazma konsantrasyonu enjeksiyondan üç saat sonra 21,82 ($\pm 11,24$) ng/mL olarak gözlenmiştir. Löprolid asetat enjeksiyondan 7 ila 14 gün sonra plato seviyelerine ulaşmıştır. Dördüncü haftada, ortalama löprolid plazma konsantrasyonu 0,26 ($\pm ,10$) ng/mL olarak belirlenmiştir. Daha sonra 12. haftada ortalama löprolid plazma konsantrasyonu 0,17 ($\pm ,08$) ng/mL'ye düşmüştür.

Üç aylık formülasyon LUCRIN DEPOT 11,25 mg'ın kadın gönüllülere tek bir enjeksiyon olarak uygulanmasını takiben, 36,3 ng/mL olan ortalama plazma löprolid asetat konsantrasyonu 4 saatte gözlenmiştir. Doz uygulamasından sonraki üçüncü haftada kararlı durum düzeylerinin başlamasını takiben, löprolid asetatın sabit bir hızda salındığı görülmüş ve daha sonra ortalama düzeyler gerileyerek 12 haftada alt saptama sınırına yaklaşmıştır. Üç hafta ile 12 hafta arasındaki ortalama (\pm standart sapma) löprolid asetat konsantrasyonu $0,23 \pm 0,09$ mg/mL olarak belirlenmiştir. Ancak araştırmada uygulanan analizle değişmemiş löprolid asetat ve inaktif bir majör metabolit ayırt edilememiştir. İlk ani artış ve bunu izleyen hızlı bir biçimde kararlı durum düzeyine gerileme, ayda bir kez uygulanan formülasyonla görülen salım paternine benzerlik göstermiştir.

Üç aylık formülasyon LUCRIN DEPOT 11,25 mg'ın CPP'li çocuk gönüllülere tek bir enjeksiyon olarak uygulanmasını takiben, ortalama tepe löprolid plazma konsantrasyonu 19,1 ng/mL olmuştur. Daha sonra konsantrasyonlar, dozlamadan 2 hafta sonra 0,08 ng/mL'ye düşmüştür. Ortalama löprolid plazma konsantrasyonu 1. aydan 3. aya kadar sabit kalmıştır. Birinci ve ikinci enjeksiyonlardan 3 ay sonra ortalama löprolid konsantrasyonları, tekrarlanan uygulamada löprolid birikimi olmadığını belirtecek şekilde benzer olmuştur.

Dağılım:

Sağlıklı erkek gönüllülere intravenöz bolus uygulamayı takiben löprolid asetatın ortalama kararlı-durum dağılım hacmi 27 L' dir. İnsan plazma proteinlerine *in vitro* bağlanma oranı % 43 ile % 49 arasındadır.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı erkek gönüllülerde intravenöz olarak verilen 1 mg bolus löprolid asetatın ortalama sistemik klerensi 7,6 L/saat olup terminal eliminasyon yarı-ömrü iki kompartmanlı bir modele göre ortalama üç saattir.

Hayvan çalışmaları, ¹⁴C işaretli löprolid asetatın, bir pentapeptit (Metabolit I), tripeptit (Metabolit II ve III) ve bir dipeptit (Metabolit IV) halinde daha küçük inaktif peptitlere metabolize edildiğini göstermiştir. Bu fragmanlar daha fazla metabolize edilebilir.

Beş prostat kanseri hastasında ölçülen major metabolit (M-I) plazma konsantrasyonları, dozlamadan iki ila altı saat sonra maksimum konsantrasyona ulaşmıştır ve en yüksek ana ilaç konsantrasyonunun yaklaşık % 6'idi.

Eliminasyon:

LUCRİN DEPOT 3,75 mg'ın üç hastadaki uygulamasını takiben, dozun %5'inden azı ana bileşik ve M-I metaboliti olarak idrarda 27 günden fazla geri kazanılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Löprolid asetatın böbrek yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Löprolid asetatın karaciğer yetmezliği olan hastalardaki farmakokinetiği belirlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sıçanlara löprolid asetatın uzun süreli tedavi olarak uygulanmasından sonra pitüiter tümörlerde artış gözlenmiştir. Bu etki farelerde görülmez. Kemirgenlerde pitüiter tümörlerin oluşumu diğer LHRH-analogları ile de beklenmektedir. Bu gözlemin insanlarla herhangi bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Sıçanlar ve tavşanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında, tek bir enjeksiyon ürünü ile embriyo/fetotoksik etkiler ve embriyo fetal gelişimde gecikme gözlenmiştir. Dozla ilişkili majör fetal anomalilerin artışı bir aylık depo preparatın uygulanmasını takiben tavşanlarda gözlenmiştir. Bu çalışmalarda kullanılan dozajlar insan mutad dozundan daha düşüktür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize tozun hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler:

Polilaktik asit (PLA)

Mannitol

Seyreltici hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler:

Sodyum karboksimetilselüloz
Mannitol
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Çözündürmek için sadece LUCRİN DEPOT ile birlikte verilen çözücüyü kullanınız.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Seyreltici ile karıştırılarak hazırlanmış süspansiyon 25 °C’de 24 saat boyunca fiziksel ve kimyasal olarak stabildir. Ancak mikrobiyolojik açıdan hazırlandıktan hemen sonra kullanılmalıdır. Hazırlanmış ürün derhal uygulanmazsa kullanıcı/uygulayıcı kullanım zamanından ve ürünün uygulama sırasındaki durumundan sorumludur. Normalde bu süre, kullanıma hazır ürünün kontrollü ve valide edilmiş koşullar altında olmaması durumunda 2-8°C’de saklandığında 24 saatten fazla olamaz.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

LUCRİN DEPOT, 25 °C’nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Buzdolabında saklamayınız, dondurmuyunuz.

Seyreltici ile karıştırıldıktan sonra 24 saat süreyle stabil olduğu gösterilmiş olmakla birlikte içinde koruyucu madde bulunmadığından, hemen kullanılmadığı takdirde süspansiyon atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik muhafaza içerisinde conta ile birbirinden ayrılmış çift bölmeli üst bölmesinde çözelti, alt bölmesinde toz içeren, tozlu bölmede piston ile üzerine bastırıldığında sıvı geçişini sağlayan bombesi bulunan ucunda iğnesi ve plastik iğne kılıfı takılı renksiz cam enjektör, kutu içinde vidalı piston ve 2 adet alkollü tampondan oluşacak şekilde ambalajlanmıştır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AbbVie Tıbbi İlaçlar Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Barbaros Mah. Begonya Sk.
Nidakule Ataşehir Batı Blok No: 1 İç Kapı No: 33
Ataşehir / İstanbul

Tel: 0216 636 06 00
Faks: 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

134/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

26.09.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ