ЛП-002532 от 02.11.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Люкрин депо®

Регистрационный номер: ЛП-002532

Торговое название препарата

Люкрин депо®

Международное непатентованное название

Лейпрорелин

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия

Состав

на 1 двухкамерный шприц.

Камера с лиофилизатом содержит:

Активное вещество: лейпрорелина ацетат – 11,25 мг.

Вспомогательные вещества: полимер молочной кислоты – 99,30 мг, маннитол – 19,45 мг.

Камера с растворителем содержит: кармеллоза натрия – 5,0 мг, маннитол – 50,0 мг, полисорбат-80 – 1,0 мг, уксусная кислота – q.s. до pH 5,0 – 7,0, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Лиофилизат: белый порошок.

Растворитель: бесцветный прозрачный раствор.

Готовая суспензия: суспензия белого цвета. При отстаивании образует белый осадок, который легко ресуспендируется при встряхивании.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, гонадотропин-рилизинг гормона аналог.

Код АТХ

L02AE02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лейпрорелин, агонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), является эффективным ингибитором секреции гонадотропинов при длительном приеме в терапевтических дозах. После исходной стимуляции длительный прием лейпрорелина приводит к подавлению стероидогенеза в яичниках и яичках. Данный эффект является обратимым и прекращается после окончания терапии.

У людей назначение лейпрорелина приводит к первоначальному увеличению концентраций лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, что выражается в транзиторном повышении концентраций половых стероидов (тестостерон и дигидротестостерон у мужчин, эстрон и эстрадиол у женщин репродуктивного возраста). Данные гормональные изменения возникают обычно в течение 2-4 недель от начала терапии препаратом в рекомендованных дозах.

Однако более длительное назначение лейпрорелина приводит к снижению концентраций ЛГ, ФСГ и половых стероидных гормонов. У мужчин концентрация тестостерона снижается до кастрационного или препубертатного уровня. У женщин, находящихся в состоянии перед менопаузой, концентрации эстрогенов падают до постменопаузального уровня. Данные гормональные изменения возникают в течение месяца от начала терапии препаратом в рекомендованных дозах.

Фармакокинетика

Лейпрорелин не активен при приеме внутрь. Биодоступность препарата при подкожном и внутримышечном введении сопоставима.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Всасывание

После однократного введения лейпрорелина в дозе 11,25 мг 1 раз в 3 месяца наблюдается быстрое повышение его концентрации в плазме крови. Максимальная концентрация наблюдается через три часа после введения: 21,82 (± 11,24) нг/мл. Концентрации лейпрорелина достигают плато в период с 7 по 14 день после введения. На четвертой неделе средняя концентрация лейпрорелина в плазме крови составляет 0,26 (± 0,10) нг/мл и затем снижается к 12 неделе до 0,17 (± 0,08) нг/мл.

У женщин после однократной инъекции лейпрорелина в дозе 11,25 мг средняя концентрация препарата 36,3 нг/мл достигается в течение 4 часов. К третьей неделе после введения концентрация лейпрорелина достигает плато и затем к 12 неделе постепенно снижается к нижней границе. Средняя концентрация лейпрорелина с 3 по 12 неделю составляет 0,23 ± 0,09 нг/мл. Начальный выброс с последующим быстрым снижением до постоянных уровней был схож с аналогичным у Люкрин депо® 3,75 мг.

Распределение

Средний объем распределения 27 л. *In vitro* связывание с белками плазмы – 43% - 49%.

Метаболизм

Среднее значение системного клиренса 7,6 л/ч, время полувыведения ($T_{1/2}$) около 3 часов. Лейпрорелин, являясь пептидом, подвергается метаболической деградации главным образом пептидазой до более коротких неактивных пептидов - пентапептида (метаболит I), трипептидов (метаболиты II и III) и дипептида (метаболит IV). Время достижения максимальной концентрации основного метаболита М-I - 2-6 ч и соответствует 6% от максимальной концентрации лейпрорелина. Через 1 неделю после инъекции средняя концентрация М-I в плазме – 20% от средней концентрации лейпрорелина.

Выведение

После введения Люкрин депо® 3,75 мг трем пациентам содержание лейпрорелина и М-I в моче составило менее 5% от введенной дозы через 27 дней после введения препарата.

Особые группы

Фармакокинетика препарата у пациентов с нарушением функции печени или почек не была исследована.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Показания к применению

- Прогрессирующий рак предстательной железы (паллиативное лечение), в т.ч. когда орхиэктомия или лечение эстрогенами не показаны или не применимы у данного пациента.
- Эндометриоз (на период до 6 месяцев как основная терапия или дополнение к хирургическому лечению). Начальная терапия эндометриоза и рецидивов эндометриоза или его симптомов в сочетании с заместительной гормональной терапией.
- Фибромиома матки (на период до 6 месяцев в качестве предоперационной подготовки к удалению миомы или гистероэктомии, а также для симптоматического лечения и улучшения состояния у женщин в период менопаузы, которые отказываются от хирургического вмешательства).
- Рак молочной железы в перименопаузальном периоде в сочетании с гормонотерапией.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к лейпрорелину, аналогичным препаратам белкового происхождения или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав лекарственной формы.
- Хирургическая кастрация.
- Беременность и период кормления грудью.
- Вагинальные кровотечения не установленной этиологии.
- Рак предстательной железы (гормононезависимый).
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Женщины старше 65 лет.

С осторожностью

Пациенты с метастазами в позвоночнике, с обструкцией мочевыводящих путей или с гематурией.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат противопоказан при беременности. Безопасность применения лейпрорелина у беременных клинически не доказана. До начала применения препарата рекомендуется исключить наличие беременности.

Данных об экскреции лейпрорелина с молоком у женщин нет, поэтому препарат противопоказан в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Препарат Люкрин депо® следует применять только под наблюдением врача.

Вводят однократно внутримышечно или подкожно в дозе 11,25 мг один раз в три месяца.

Хотя приготовленная суспензия препарата Люкрин депо® остается стабильной в течение 24 часов после разведения, так как продукт не содержит консервантов, суспензия должна использоваться сразу после приготовления.

Рак предстательной железы

У пациентов, получавших лечение аналогами ГнРГ, терапия препаратом Люкрин Депо® обычно продолжается при прогрессировании до кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Необходимо ориентироваться на актуальные рекомендации.

Инструкция по проведению инъекции препарата Люкрин депо® в двухкамерных шприцах:

1. Вкрутите белый поршень в концевую пробку до тех пор, пока пробка не начнет вращаться.
2. Держите шприц в ВЕРТИКАЛЬНОМ ПОЛОЖЕНИИ. Введите растворитель, МЕДЛЕННО (в течение 6-8 секунд) НАДАВЛИВАЯ на поршень, до тех пор, пока первая пробка не окажется на синей линии в середине шприца.
3. Продолжайте держать шприц ВЕРТИКАЛЬНО. Осторожным покачиванием тщательно перемешайте лиофилизат с растворителем до образования однородной взвеси (суспензии). Суспензия приобретает молочный цвет.
4. Держите шприц ВЕРТИКАЛЬНО. Другой рукой снимите колпачок иглы кверху, не откручивая его.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

5. Держите шприц ВЕРТИКАЛЬНО. Продвиньте поршень вперед для удаления воздуха из шприца.
6. Сразу после образования суспензии немедленно введите все содержимое шприца внутримышечно или подкожно, так как суспензия оседает очень быстро.

Побочное действие

Ниже приведены нежелательные реакции, обычно связанные с фармакологическим действием лейпрорелина на стероидогенез.

Мужчины

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): обострение клинических проявлений опухоли предстательной железы, усугубление клинических проявлений рака предстательной железы.

Нарушения метаболизма и питания: увеличение массы тела, снижение массы тела.

Психические нарушения: отсутствие или снижение либидо, повышение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, мышечная слабость.

Нарушения со стороны сосудов: вазодилатация, приливы жара, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сухость кожи, гипергидроз, сыпь, крапивница, аномальный рост волос, изменения структуры волос, ночная потливость, гипотрихоз, нарушение пигментации, холодный пот, гирсутизм.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия, болезненость молочных желез, эректильная дисфункция, тестикулярная боль, увеличение молочных желез, боль в молочной железе, боль в области предстательной железы, отек полового члена, заболевания полового члена, атрофия яичек.

Общие нарушения и реакции в месте введения: сухость слизистых оболочек.

Лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня ПСА, снижение плотности костной ткани.

Продолжительное лечение (6–12 месяцев): сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня общего холестерина, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышение уровня триглицеридов, остеопороз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Женщины

Нарушения метаболизма и питания: увеличение массы тела, снижение массы тела.

Психические нарушения: отсутствие или снижение либидо, повышение либидо, аффективная лабильность.

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль.

Нарушения со стороны сосудов: приливы жара, вазодилатация, артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: акне, себорея, сухость кожи, крапивница, аномальный запах кожи, гипергидроз, аномальный рост волос, гирсутизм, изменения структуры волос, экзема, изменения структуры ногтей, ночная потливость.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: вагинальное кровотечение, дисменорея, нарушение менструального цикла, увеличение молочных желез, нагрубание молочных желез, атрофия молочных желез, генитальные выделения, вагинальные выделения, галакторея, боль в молочной железе, метроррагия, менопаузальные симптомы, диспареуния, патология матки, вульвовагинит, меноррагия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: ощущение жара, повышенная чувствительность

Лабораторные и инструментальные данные: снижение плотности костной ткани.

Продолжительное лечение (6–12 месяцев): сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, повышение уровня общего холестерина, повышение уровня ЛПНП, повышение уровня триглицеридов, остеопороз.

Клинические исследования и опыт пострегистрационного применения

В таблице 1 представлены данные о нежелательных реакциях, выявленных в ходе клинических исследований или пострегистрационного применения.

Все нежелательные реакции (НР) и частота их развития (очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту развития невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

С учетом большого количества показаний к применению лейпрорелина и, следовательно, различных популяций пациентов данные о некоторых нежелательных реакциях, выявленных в ходе пострегистрационного применения, могут быть применимы не для всех пациентов. Для большинства этих нежелательных реакций причинно-следственная связь не установлена.

Системно-органный класс	**Нежелательная реакция**	**Частота развития**	
		Мужчины	**Женщины**
Инфекции и инвазии	инфекция	неизвестно	нечасто
	ринит	нечасто	нечасто
	вагинальная инфекция	-	очень часто
	бронхит	часто	-
	инфекция мочевыводящих путей	часто	часто
	абсцесс	неизвестно	неизвестно
	инфекционные кисты	нечасто	-
	вирусная инфекция	нечасто	-
	кандидоз	нечасто	часто (вульво-вагинальный)
	сепсис	нечасто	-
	грипп	-	часто
	фарингит	неизвестно	часто
	пневмония	неизвестно	неизвестно
	синусит	-	-
	инфекция верхних дыхательных путей	-	нечасто
	грибковая инфекция кожи	нечасто	-
	пиелонефрит	-	нечасто
	фурункул	-	нечасто
	назофарингит	-	часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразова	новообразование	нечасто	нечасто
	псевдолимфома	нечасто	-
	рак кожи	неизвестно	неизвестно
	новообразование молочной железы	-	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
ния (включая кисты и полипы)			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лейкопения	-	нечасто
	анемия	часто	неизвестно
	лимфаденопатия	-	нечасто
	эозинофилия	нечасто	-
	железодефицитная анемия	-	часто
	коагулопатия	-	нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности	нечасто	-
	анафилактическая реакция	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны эндокринной системы	зоб	неизвестно	неизвестно
	гипофизарный инсульт	неизвестно	неизвестно
	тиреоидит	-	часто
Нарушения метаболизма и питания	анорексия	часто	нечасто
	сахарный диабет	неизвестно	неизвестно
	повышение аппетита	часто	очень часто
	гипергликемия	нечасто	-
	гипогликемия	нечасто	неизвестно
	обезвоживание	нечасто	неизвестно
	гиперлипидемия	неизвестно	неизвестно
	гиперхолестеринемия	-	часто
	гиперфосфатемия	неизвестно	неизвестно
	гипопротеинемия	неизвестно	неизвестно
	аномальное увеличение массы тела	очень часто	очень часто
	аномальная потеря массы тела	часто	очень часто
	снижение аппетита	-	часто
Психические нарушения	колебания настроения продолжительное применение непродолжительное применение	часто нечасто	часто очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	нервозность	неизвестно	очень часто
	снижение либидо	очень часто	очень часто
	повышение либидо	неизвестно	неизвестно
	бессонница	часто	очень часто
	нарушения сна	нечасто	часто
	депрессия продолжительное применение непродолжительное применение	часто часто	часто очень часто
	тревожность	часто	часто
	галлюцинации	неизвестно	нечасто
	спутанное сознание	-	часто
	суицидальное мышление	неизвестно	неизвестно
	попытка самоубийства	неизвестно	неизвестно
	аффективная лабильность	-	очень часто
	изменение личности	-	нечасто
	клиническая депрессия	-	часто
	патологическое мышление	-	часто
	состояние эйфории	-	нечасто
	враждебность	-	часто
	апатия	-	нечасто
	ажитация	-	часто
	крики	-	нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	головокружение	часто	очень часто
	головная боль	часто	очень часто
	парестезия	часто	часто
	вялость	часто	неизвестно
	сонливость	часто	часто
	ухудшение памяти	часто	часто
	потеря памяти	-	часто
	амнезия	-	часто
	дисгевзия	часто	нечасто
	гипестезия	часто	часто
	обморок	неизвестно	часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	мигрень	-	очень часто
	гипертония	-	часто
	атаксия	-	нечасто
	тремор	нечасто	часто
	простые парциальные припадки	нечасто	-
	гиперкинезия	-	часто
	периферическая нейропатия	неизвестно	неизвестно
	нарушение мозгового кровообращения	неизвестно	неизвестно
	потеря сознания	неизвестно	неизвестно
	транзиторная ишемическая атака (ТИА)	неизвестно	неизвестно
	паралич	неизвестно	неизвестно
	нейромиопатия	неизвестно	неизвестно
	судороги	неизвестно	неизвестно
	псевдоопухоль головного мозга или идиопатическая внутричерепная гипертензия	неизвестно	неизвестно
	постуральное головокружение	-	часто
	нарушение координации	-	часто
	локальные судорожные приступы	-	часто
Нарушения со стороны органа зрения	размытое зрение	часто	часто
	нарушение зрения	неизвестно	нечасто
	снижение остроты зрения	неизвестно	часто
	амблиопия	нечасто	часто
	синдром сухого глаза	неизвестно	неизвестно
	боль в глазах	-	нечасто
	конъюнктивит	-	часто
Нарушения со	боль в ушах	нечасто	нечасто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
стороны органа слуха и лабиринта	вертиго	нечасто	часто
	шум в ушах	нечасто	часто
	ухудшения слуха	неизвестно	неизвестно
	глухота	-	часто
	укачивание	-	часто
	отек ушной раковины	-	часто
Нарушения со стороны сердца	застойная сердечная недостаточность	часто	неизвестно
	аритмия	часто	неизвестно
	инфаркт миокарда	часто	неизвестно
	стенокардия покоя	часто	неизвестно
	желудочковая экстрасистолия	нечасто	-
	тахикардия	неизвестно	часто
	сердечная недостаточность	нечасто	-
	брадикардия	нечасто	неизвестно
	внезапная сердечная смерть	неизвестно	-
	атриовентрикулярная блокада	нечасто	-
	ощущение сердцебиения	-	часто
Нарушения со стороны сосудов	приливы жара	очень часто	очень часто
	вазодилатация	очень часто	очень часто
	ангиопатия	нечасто	-
	лимфатический отек	часто	неизвестно
	артериальная гипертензия	часто	часто
	тромбофлебит	часто	-
	флебит	неизвестно	неизвестно
	тромбоз	неизвестно	неизвестно
	аневризма	нечасто	-
	сосудистая недостаточность	нечасто	-
	покраснение кожи	очень часто	-
	гематома	нечасто	-
	артериальная	неизвестно	неизвестно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	гипотензия		
	варикозное расширение вен	неизвестно	неизвестно
	нарушение периферического кровообращения	нечасто	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	шум трения плевры	часто	неизвестно
	легочный фиброз	часто	неизвестно
	носовое кровотечение	нечасто	часто
	диспноэ	часто	часто
	кровохарканье	нечасто	неизвестно
	эмфизема	нечасто	-
	дисфония	-	нечасто
	кашель	нечасто	часто
	бронхиальная астма	часто	-
	ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)	нечасто	-
	плевральный выпот	неизвестно	неизвестно
	инфильтрат в легком	неизвестно	неизвестно
	нарушения дыхания	неизвестно	неизвестно
	застойные явления в синусах	неизвестно	неизвестно
	острый отек легких	часто	-
	тромбоэмболия легочной артерии	неизвестно	неизвестно
	интерстициальная болезнь легких	неизвестно	неизвестно
	повышенное отделение мокроты	-	часто
	ларингоспазм	-	нечасто
	орофарингеальная боль	-	часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	запор	часто	часто
	тошнота	часто	очень часто
	позывы к рвоте	-	часто
	рвота	часто	часто
	гастрит	нечасто	часто
	желудочно-кишечное	часто	неизвестно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	кровотечение		
	вздутие живота	часто	часто
	диарея	часто	часто
	дисфагия	неизвестно	неизвестно
	диспепсия	-	часто
	кровоточивость десен	-	нечасто
	сухость во рту	неизвестно	часто
	боль в животе	-	часто (в верхней и нижней части)
	язва двенадцатиперстной кишки	неизвестно	неизвестно
	нарушение работы желудочно-кишечного тракта	неизвестно	неизвестно
	пептическая язва	неизвестно	неизвестно
	полип прямой кишки	неизвестно	неизвестно
	метеоризм	-	часто
	гингивит	-	часто
	стоматит	-	часто
	мелена	-	часто
	колит	-	нечасто
	дискомфорт в области живота	-	часто
	заболевания языка	-	часто
Нарушение со стороны печени и желче-выводящих путей	нарушение функции печени	неизвестно	часто
	холестатический гепатит	нечасто	-
	повреждение клеток печени	нечасто	-
	тяжелое поражение печени	неизвестно	неизвестно
	желтуха	неизвестно	неизвестно
	болезненность печени	-	нечасто
	жировой гепатоз	-	часто
	неалкогольная жировая болезнь печени	неизвестно	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	(НАЖБП).		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	эритема	часто	часто
	алопеция	часто	часто
	подкожное кровоизлияние	часто	часто
	сыпь	нечасто	часто
	макулопапулезная сыпь	нечасто	нечасто
	сухость кожи	нечасто	часто
	реакции фоточувствительности	неизвестно	нечасто
	крапивница	неизвестно	часто
	гипергидроз	очень часто	очень часто
	дерматит	неизвестно	неизвестно
	кожные реакции	часто	часто
	аномальный рост волос	неизвестно	неизвестно
	изменения структуры волос	нечасто	часто
	кожный зуд	часто	часто
	обесцвечивание кожи	-	нечасто
	ночная потливость	нечасто	часто
	нарушение пигментации	неизвестно	часто
	повреждение кожи	неизвестно	неизвестно
	холодный пот	нечасто	-
	акне	-	очень часто
	себорея	-	часто
	аномальный запах кожи	-	нечасто
	гирсутизм	-	часто
	экзема	-	часто
	заболевания ногтей	-	часто
	поражение кожи	-	нечасто
	образование узелковых утолщений	-	часто
	буллезный дерматит	-	часто
	отек лица	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-	боль в костях	очень часто	часто
	миалгия	часто	часто
	опухоль костей	часто	неизвестно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
мышечной и соединительной ткани	артропатия	неизвестно	часто
	боль в суставах	часто	часто
	боль в спине	часто	очень часто
	артрит	-	нечасто
	мышечная слабость	очень часто	часто
	мышечная судорога	-	часто
	боль в конечностях	часто	-
	мышечные спазмы	часто	часто
	анкилозирующий спондилит	неизвестно	неизвестно
	теносиновит	неизвестно	неизвестно
	боль в области шеи	-	часто
	остеоартрит	-	часто
	ригидность затылочных мышц	-	часто
	костно-мышечная тугоподвижность	-	часто
	периартрит	-	часто
	остеопороз	неизвестно	неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	недержание мочи	нечасто	нечасто
	дизурия	часто	часто
	поллакиурия	нечасто	часто
	императивные позывы к мочеиспусканию	неизвестно	неизвестно
	гематурия	часто	неизвестно
	никтурия	очень часто	часто
	задержка мочи	нечасто	-
	нарушение мочеиспускания	нечасто	-
	спазм мочевого пузыря	неизвестно	неизвестно
	нарушение работы мочевыводящих путей	неизвестно	неизвестно
	обструкция мочевыводящих путей	неизвестно	неизвестно
	полиурия	нечасто	-
	боль в почках	-	часто
Нарушения со стороны	гинекомастия	часто	-
	болезненность	часто	неизвестно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
репродуктивной системы и молочных желез	молочных желез		
	изменения в молочных железах	-	часто
	эректильная дисфункция	очень часто	-
	атрофия яичек	часто	-
	тестикулярная боль	нечасто	-
	увеличение молочных желез	нечасто	часто
	боль в молочной железе	неизвестно	очень часто
	тазовая боль	-	часто
	тестикулярные нарушения	очень часто	-
	отек полового члена	неизвестно	-
	заболевания полового члена	неизвестно	-
	боль в предстательной железе	неизвестно	-
	волдырь на половом члене	часто	-
	вагинальное кровотечение	-	нечасто
	дисменорея	-	часто
	нарушение менструального цикла	-	нечасто
	нагрубание молочных желез	-	нечасто
	атрофия молочных желез	-	часто
	генитальные выделения	-	часто
	вагинальные выделения	-	часто
	галакторея	-	часто
	метроррагия	-	часто
	менопаузальные симптомы	-	часто
	диспареуния	-	часто
	патология матки	-	нечасто
	вульвовагинит	-	очень часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	менорргия	-	часто
	боль в области шейки матки	-	очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	боль	часто	очень часто
	боль в груди	часто	часто
	отек	часто	часто
	периферический отек	очень часто	часто
	гравитационный отек	нечасто	-
	отек в месте введения	часто	-
	сухость слизистых оболочек	нечасто	-
	астения	часто	очень часто
	утомляемость	очень часто	часто
	лихорадка	часто	часто
	реакция в месте введения	очень часто	часто
	воспаление в месте введения	часто	неизвестно
	реакция гиперчувствительности в месте введения	-	нечасто
	образования в месте введения	часто	нечасто
	боль в месте введения	часто	очень часто
	уплотнение в месте введения	часто	очень часто
	абсцесс в месте введения (асептический)	часто	неизвестно
	припухлость в месте введения	часто	-
	гематома в месте введения	неизвестно	неизвестно
	раздражение в месте введения	нечасто	-
	озноб	часто	часто
	образование узелковых утолщений	неизвестно	неизвестно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	жажда	неизвестно	часто
	недомогание	нечасто	часто
	гриппоподобное заболевание	часто	-
	нарушение походки	нечасто	-
	воспаление	неизвестно	неизвестно
	тазовый фиброз	неизвестно	неизвестно
	ощущение жара	-	очень часто
	отек лица	-	нечасто
	генерализованный отек	-	часто
	зуд в месте введения	-	часто
	кровоизлияние в месте инъекции	-	часто
	общее ухудшение физического здоровья	-	очень часто
	повышенная чувствительность	-	часто
Лабораторные и инструментальные данные	увеличение продолжительности интервала QT	неизвестно	-
	пониженный гематокрит	часто	-
	пониженный уровень гемоглобина	часто	-
	снижение плотности костной массы	неизвестно	очень часто
	повышение уровня мочевины в крови	часто	неизвестно
	повышение уровня мочевой кислоты в крови	нечасто	неизвестно
	повышение уровня креатинина в крови	часто	неизвестно
	повышение скорости оседания эритроцитов	нечасто	-
	повышение уровня кальция в крови	нечасто	неизвестно
	повышение уровня щелочной фосфатазы в	часто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	крови		
	повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови	очень часто	-
	повышение уровня простат-специфического антигена/(ПСА)	часто	-
	повышение уровня аланинамино-трансферазы/ (АЛТ)	часто	-
	повышение уровня аспартатамино-трансферазы/(АСТ)	очень часто	-
	повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	часто	-
	отклонения показателей электрокардиограммы/ (ЭКГ) от нормы	часто	неизвестно
	признаки ишемии миокарда на ЭКГ	неизвестно	неизвестно
	повышение уровня тестостерона в крови	нечасто	-
	отклонение биохимических показателей функции печени	нечасто	часто
	пониженное число тромбоцитов	нечасто	неизвестно
	снижение уровня калия в крови	неизвестно	неизвестно
	присутствие белка в моче	нечасто	-
	повышенное число лейкоцитов	нечасто	неизвестно
	пониженное число лейкоцитов	неизвестно	неизвестно
	увеличение	неизвестно	неизвестно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота развития	
		Мужчины	Женщины
	протромбинового времени		
	увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)	неизвестно	неизвестно
	повышение уровня трансаминаз	часто	-
	шумы в сердце	неизвестно	неизвестно
	повышение уровня липопротеинов низкой плотности/(ЛПНП)	неизвестно	неизвестно
	повышение уровня триглицеридов в крови	неизвестно	неизвестно
	повышенный уровень билирубина в крови	неизвестно	неизвестно
	повышение количества ретикулоцитов	нечасто	-
	повышение температуры тела	-	нечасто
	положительный результат анализа на скрытую кровь	-	часто
	отклонения лабораторных показателей от нормы	-	нечасто
Травмы, отравления и осложнения процедур	перелом	нечасто	-
	перелом позвоночника	неизвестно	неизвестно
	травма головы	нечасто	-
	падение	нечасто	-
	окклюзия изделия	нечасто	-
Хирурги-ческие и терапевтические процедуры	удаление опухоли	нечасто	-
	трансуретральная резекция мочевого пузыря	нечасто	-
	литотрипсия	нечасто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Обобщающая информация по некоторым нежелательным явлениям

Мужчины

Рак предстательной железы

У большинства пациентов отмечалось увеличение уровня тестостерона относительно исходного показателя в течение первой недели лечения и его последующее снижение до исходного уровня или ниже к концу второй недели лечения.

Потенциальное увеличение выраженности клинических проявлений и симптомов в первые несколько недель лечения представляет риск для пациентов с метастазами в позвоночнике и (или) обструкцией мочевыводящих путей, или гематурией, обострение которых может привести к неврологическим нарушениям, таким как временная слабость и (или) парестезия в нижних конечностях, или увеличение выраженности симптомов со стороны мочевыводящих путей (см. «Особые указания»).

Женщины

Отмечали случаи тяжелой венозной и артериальной тромбоэмболии, в том числе тромбоза глубоких вен, тромбоэмолии легочной артерии, инфаркта миокарда, инсульта и транзиторной ишемической атаки. Несмотря на то что в некоторых случаях отмечали временную взаимосвязь, большинство случаев характеризовалось наличием факторов риска или сопутствующим приемом лекарственных препаратов. Существует ли причинно-следственная связь между применением агониста ГнРГ и этими явлениями, неизвестно.

Изменения минеральной плотности костной ткани

В контролируемых клинических исследованиях пациенты с эндометриозом (терапия длительностью 6 месяцев) или миомой матки (терапия длительностью 3 месяца) получали лейпрорелин пролонгированного действия в дозе 3,75 мг. У пациентов с эндометриозом плотность костной ткани позвонков по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) снизилась в среднем на 3,2 % через 6 месяцев по сравнению со значениями до лечения. У пациентов, которые проходили обследование через 6 или 12 месяцев после прекращения лечения, средние показатели плотности костной ткани отличались от значений до лечения не более чем на 2 %. При применении лейпрорелина пролонгированного действия в дозе 3,75 мг в течение 3 месяцев у пациентов с миомой матки минеральная плотность губчатой костной ткани позвонков, по данным

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

количественной цифровой радиографии (QDR), снизилась в среднем на 2,7 % по сравнению с исходными значениями. Через 6 месяцев после прекращения лечения наблюдалась тенденция к восстановлению.

Передозировка

Данных относительно передозировки лейпрорелином у людей не имеется. В случае передозировки больному следует назначать симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакокинетических исследований по лекарственному взаимодействию лейпрорелина с другими препаратами не проводилось. Однако, поскольку лейпрорелин является веществом пептидной природы и подвергается первичному распаду под воздействием пептидазы, а не ферментов цитохрома Р-450 и около 46% лейпрорелина связывается с белками плазмы крови, лекарственное взаимодействие маловероятно.

Рак предстательной железы

Поскольку курс терапии с андрогенной депривацией может способствовать удлинению интервала QT, следует тщательно оценить возможности совместного применения лейпрорелина с лекарственными препаратами, которые увеличивают продолжительность интервала QT, либо способны индуцировать желудочковую тахикардию типа «пируэт» – например, с антиаритмическими препаратами классов IA (например, хинидином, дизопирамидом) и III (например, амиодароном, соталолом, дофетилидом, ибутилидом), метадоном, моксифлоксацином, антипсихотическими препаратами, и т.д.

Особые указания

Люкрин депо® должен применяться только под наблюдением врача.

Применение у всех категорий пациентов

На ранней стадии терапии уровень гонадотропинов и половых стероидов повышается из-за естественного стимулирующего эффекта лекарственного препарата. Таким образом может наблюдаться увеличение клинических признаков и симптомов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Возможно усугубление ранее существовавших признаков и симптомов в течение первых недель лечения. Усугубление симптомов может способствовать параличу с летальным исходом или без него.

Безопасность применения лейпрорелина во время беременности клинически не установлена. Перед началом терапии лейпрорелином желательно установить, беременна ли пациентка. Лейпрорелин не является противозачаточным средством. Если требуется контрацепция, следует использовать негормональный метод контрацепции.

Минеральная плотность костей

Изменения в минеральной плотности костной ткани могут возникать при любом гипоэстрогенном состоянии у женщин и при длительном применении при раке предстательной железы у мужчин. Нет данных об обратимости данного процесса у мужчин после отмены применения лейпрорелина. У женщин потеря минеральной плотности костной ткани может быть обратимой после отмены лейпрорелина (см. раздел «Побочное действие»).

Судороги

Получены постмаркетинговые сообщения о судорогах на фоне применения лейпрорелина. Судороги наблюдались у пациентов следующих категорий: женщины, дети, пациенты с судорогами, эпилепсией, цереброваскулярными нарушениями, аномалиями развития или опухолями центральной нервной системы, а также пациенты, одновременно принимавшие препараты, которые могут вызывать судороги, например, бупропион или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Также описаны случаи судорог у пациентов без какого-либо из описанных состояний.

Применение у мужчин

Рак предстательной железы

Изначально лейпрорелин, как и другие агонисты ГнРГ, вызывает повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови примерно на 50% по сравнению с исходной в течение первой недели терапии.

В течение первых нескольких недель лечения препаратом Люкрин депо® могут развиться преходящие симптомы ухудшения состояния или появиться дополнительные признаки и симптомы основного заболевания. У незначительного числа пациентов могут усилиться

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

боли в костях, которые купируются при симптоматическом лечении. Как и с другими агонистами ГнРГ, при применении препарата Люкрин депо® наблюдались отдельные случаи обструкции мочевыводящих путей и компрессии спинного мозга, которая может осложниться параличом с летальным исходом или без него. Требуется тщательное наблюдение за пациентами с наличием метастазов в позвоночнике и выраженной обструкцией мочевыводящих путей в течение первых нескольких недель. У мужчин, принимающих андроген-депривационную терапию (АДП), включая агонисты ГнРГ, может наблюдаться риск метаболических изменений, таких как гипергликемия, сахарный диабет, гиперлипидемия и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Гипергликемия может быть сигналом как развития сахарного диабета, так и ухудшения гликемического контроля у пациентов с диабетом. Необходимо следить за признаками и симптомами метаболического синдрома, включая липиды, концентрацию глюкозы в крови и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и руководствоваться современной практикой лечения гипергликемии или сахарного диабета. Сообщалось о повышенном риске развития инфаркта миокарда, внезапной смерти и инсульте у мужчин, принимающих агонисты ГнРГ. Согласно имеющимся данным риск является низким и при назначении терапии пациентам с раком предстательной железы он должен оцениваться, учитывая факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимо следить за симптомами и показателями, свидетельствующими о развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, принимающих агонисты ГнРГ, и проводить лечение в соответствии с текущей клинической практикой.

Влияние на интервал QT/QTc

До начала применения препарата Люкрин депо® врачу следует оценить соотношение риска и пользы (в том числе — возможность развития желудочковой тахикардии типа «пируэт») у пациентов с наличием факторов риска увеличения продолжительности интервала QT в анамнезе, а также в случаях сопутствующего применения препаратов, способных увеличить продолжительность интервала QT.

Поскольку курс терапии с андрогенной депривацией может способствовать удлинению интервала QT, следует тщательно оценить возможности совместного применения лейпрорелина с лекарственными препаратами, которые увеличивают продолжительность

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

интервала QT либо способны индуцировать желудочковую тахикардию типа «пируэт» — например, антиаритмическими препаратами классов IA (например, хинидином, дизопирамидом) и III (например, амиодароном, соталолом, дофетилидом, ибутилидом), метадоном, моксифлоксацином, антипсихотическими препаратами, и так далее.

Лабораторные исследования

Мониторинг ответа на терапию препаратом Люкрин депо® следует проводить путем измерения концентрации тестостерона в сыворотке крови, а также простатического специфического антигена.

У большинства пациентов концентрация тестостерона повышалась выше исходного уровня в течение первой недели терапии, а затем снижалась до исходного уровня или ниже к концу второй недели терапии. Уровни кастрации были достигнуты в течение 2-4 недель и после этого поддерживались до тех пор, пока пациенты получали препарат Люкрин депо®.

Применение у женщин

Эндометриоз/фибромиома матки

В самом начале курса лечения обычно отмечают преходящее нарастание концентрации половых гормонов, что обусловливает физиологические проявления действия препарата. Некоторое усугубление симптоматики в начале терапии препарата Люкрин депо® достаточно быстро проходит при продолжении лечения адекватно подобранными дозами препарата. При терапии подслизистой лейомиомы сообщалось о случаях выраженного вагинального кровотечения, требующего консервативного или оперативного лечения с продолжением терапии.

Безопасность применения препарата Люкрин депо® во время беременности клинически не установлена. Перед началом терапии препаратом Люкрин депо® желательно установить наличие беременности. Препарат Люкрин депо® не является противозачаточным средством. Если требуется контрацепция, следует использовать негормональный метод контрацепции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управлению механизмами

Данных по влиянию препарата на способность управления автомобилем и работу с механизмами нет. Однако, так как возможно возникновение таких побочных явлений, как сонливость, головокружение и др., рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и занятий другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного и подкожного введения пролонгированного действия 11,25 мг. По 130,0 мг лиофилизата и 1 мл растворителя в разных камерах двухкамерного шприца, состоящего из переднего комплекса с насаженной иглой, закрытой пластиковым колпачком, стеклянного картриджа с резиновыми пробками и упора для пальцев.

Набор для однодозового введения содержит компоненты, необходимые для одной внутримышечной или подкожной инъекции:

1. один двухкамерный шприц, содержащий в ближней к игле камере лиофилизат, а в камере, ближней к поршню, растворитель;
2. один пластиковый поршень;
3. одну или две салфетки, пропитанные 70 % изопропиловым спиртом, в ламинированной полиэтиленом бумаге.

Один набор вместе с инструкцией по применению в пластиковом пенале с системой контроля первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре от 15 до 25°С . Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не применять препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы / Первичная упаковка

Такеда Фармасьютикал Компани Лимитед, Япония / Takeda Pharmaceutical Company Limited, Japan

17-85, Юсохонмати 2-тёмэ, Йодогава-ку, Осака 532-8686, Япония / 17-85, Jusohonmachi 2-Chome, Yodogawa-Ku, Osaka 532-8686, Japan

Упаковщик (вторичная упаковка)

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany

Кнолльштрассе, 67061, Людвигсхафен, Германия / Knollstrasse, 67061, Ludwigshafen, Germany

Выпускающий контроль качества

ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия / AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Germany

Кнолльштрассе, 67061 Людвигсхафен, Германия / Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

ЭббВи Лоджистикс Б.В., Нидерланды / AbbVie Logistics B.V., The Netherlands

Зволле, Зейдерзелаан 53 8017 JV, Нидерланды / Zwolle, Zuiderzeelaan 53 8017 JV, The Netherlands

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 27.10.2023 № 21623
(Входящий МЗ №4262917)

Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат:

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

CCDS 03670523

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия

Ракова А.С.