

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Lutrate Depot przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Produkt Lutrate jest wskazany w leczeniu paliatywnym miejscowo zaawansowanego lub raka gruczołu krokowego z przerzutami.

Rak gruczołu krokowego stanowi istotny problem zdrowotny w większości uprzemysłowionych krajów zachodnich, gdzie jest to najczęściej rozpoznawany nowotwór u mężczyzn w średnim wieku. Na całym świecie 5-letnią chorobowość związaną z rakiem gruczołu krokowego szacuje się na 1 554 700 przypadków.

Rak gruczołu krokowego jest chorobą mężczyzn występującą przede wszystkim w wieku powyżej 50 lat, a tendencja do starzenia się społeczeństwa na całym świecie prawdopodobnie spowoduje wzrost częstości występowania przypadków raka gruczołu krokowego. Szacuje się, że zachorowalność na raka gruczołu krokowego rośnie w tempie średnio 3% rocznie.

Całkowita śmiertelność wynosi 35 na 100 000 tysięcy – od 2 na 100 000 wśród mężczyzn w wieku 45–54 lat do 846 na 100 000 wśród mężczyzn w wieku >85 lat. Większość zgonów (93%) wystąpiła wśród mężczyzn w wieku >64 lat. Podobne dane są dostępne dla Unii Europejskiej, gdzie w 2003 roku podano, że standaryzowana na wiek zapadalność wynosi 65/100 000, a śmiertelność wynosi 26/10 000 na rok.

Rozpowszechnienie tej choroby rośnie jednak wśród młodszych mężczyzn – badanie prowadzone na przestrzeni 20 lat wykazało wzrost o około 50% liczby przypadków wśród mężczyzn w wieku poniżej 60 lat.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Substancja czynna produktu LUTRATE (leuprorelina) należy do grupy tak zwanych hormonów uwalniających gonadotropinę. Leuprolid nadmiernie stymuluje wytwarzanie niektórych hormonów przez organizm, co powoduje tymczasowe przerwanie ich produkowania. Leuprorelinę stosuje się w celu zmniejszenia wytwarzania określonych hormonów płciowych (testosteronu) przez organizm. Produkt LUTRATE stosuje się w celu leczenia hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Celem badań klinicznych było określenie odsetka pacjentów, u których udało się zredukować wytwarzanie testosteronu. W dwóch badaniach klinicznych produktu Lutrate stosowanego w dawkach 3,75 mg lub 22,5 mg uczestniczyło odpowiednio 160 i 163 pacjentów. Odsetek pacjentów, u których przerwane zostało wytwarzanie testosteronu, wynosił 96,8% w grupie produktu Lutrate w dawce 3,75 mg oraz 98,1% w grupie produktu Lutrate w dawce 22,5 mg.

**VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

W badaniach podstawowych i uzupełniających niemal wszyscy uczestnicy byli dorosłymi mężczyznami rasy białej i czarnej w dowolnym wieku z populacji docelowej. Nie ma danych sugerujących, że wyniki byłyby inne u pacjentów ras innych niż biała i czarna.

**VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania****Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Reakcje alergiczne (reakcje nadwrażliwości)	Reakcja alergiczna może obejmować wysypkę, świąd, trudności w oddychaniu lub obrzęk twarzy, warg, gardła lub języka	Nie należy stosować produktu LUTRATE DEPOT, jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na LHRH, agonistów LHRH lub którykolwiek z pozostałych składników leku.
Tymczasowy wzrost stężenia testosteronu (zjawisko zaostrzenia).	Stan pacjenta może początkowo ulec pogorszeniu w okresie pierwszych tygodni leczenia, jednak w trakcie dalszego leczenia powinien poprawić się.	Objawy te są przemijające. Odpowiednie zalecenia w informacjach o produkcie oraz profilaktyczne leczenie antyandrogenami. Pacjent będzie uważnie monitorowany w pierwszych tygodniach leczenia.
Zmniejszenie wielkości i osłabienie czynności jąder (zanik jąder) oraz zwiększenie wielkości piersi (ginekomastia)	U pacjenta może wystąpić redukcja wielkości i osłabienie czynności jąder, a także zwiększenie wielkości piersi	Profilaktyczne leczenie antyandrogenami
Depresja i wahania nastroju	Depresja i wahania nastroju to znane czynniki ryzyka związane z redukcją poziomu estrogenów/testosteronu podczas leczenia agonistami GnRH.	Pacjentów należy odpowiednio poinformować, a w razie wystąpienia objawów należy podjąć odpowiednie leczenie. W przypadku depresji należy zachować ostrożność podczas leczenia octanem leuproliidu.
Kruchość lub ścięczenie kości, zmniejszenie gęstości kości (osteoporoza)	Po zastosowaniu leuproreliny obserwowano zmniejszenie gęstości kości. Lekarz może rozważyć dołączenie antyandrogeny do leczenia produktem LUTRATE DEPOT.	Profilaktyczne leczenie antyandrogenami
Zmiany dotyczące wątroby i żółtaczkę (zażółcenie oczu)	Czynność wątroby może wymagać monitorowania, gdyż podczas	Obserwacja medyczna, a w razie potrzeby podjęcie

**Lutrate Depot 3,75 mg / Lutrate Depot 22,5 mg**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
i skóry) (występowanie zaburzeń czynności wątroby i żółtaczkę z podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych)	leczenia leuproreliną obserwowano zmiany dotyczące wątroby i żółtaczkę (zażółcenie oczu i skóry)	odpowiednich działań
Stosowanie u pacjentów z chorobami metabolicznymi, problemami dotyczącymi serca lub kołataniem serca, cukrzycą (stosowanie u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka chorób metabolicznych lub sercowo-naczyniowych może prowadzić do zmian metabolicznych, nadciśnienia tętniczego, zmian masy ciała oraz zaburzeń sercowo-naczyniowych)	U pacjentów mogą występować zmiany metaboliczne (np. nietolerancja glukozy lub nasilenie istniejącej cukrzycy), zmiany masy ciała i zaburzenia sercowo-naczyniowe.	Częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi. U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka chorób metabolicznych i sercowo-naczyniowych należy przeprowadzić dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia, a następnie należy ich odpowiednio monitorować w trakcie leczenia antyandrogennego.
Cukrzyca, zmiany tolerancji glukozy i choroba metaboliczna	U pacjentów mogą występować zmiany metaboliczne (np. nietolerancja glukozy lub nasilenie istniejącej cukrzycy)	Częstsze monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Obserwacja medyczna, a w razie potrzeby podjęcie odpowiednich działań
Napady drgawkowe	Napady drgawkowe mogą wystąpić u predysponowanych pacjentów (napady drgawkowe w wywiadzie, padaczka, zaburzenia naczyniowo-mózgowe, nieprawidłowości lub guzy w obrębie ośrodkowego układu nerwowego), u pacjentów otrzymujących leki, które mogą powodować drgawki, a w mniejszym stopniu także u innych pacjentów, u których nie występują powyższe czynniki ryzyka	Obserwacja medyczna, a w razie potrzeby podjęcie odpowiednich działań
Udar przysadki	Udar przysadki może przejawiać się nagłym bólem głowy, objawami oponowymi, zaburzeniami widzenia lub zmienionym widzeniem, a nawet utratą wzroku, a czasem także obniżeniem poziomu świadomości.	Obserwacja medyczna, a w razie potrzeby podjęcie odpowiednich działań
Zaburzenia seksualne, zmniejszenie libido i impotencja	Pacjenci mogą odczuwać spadek zainteresowania sferą seksualną oraz mogą doświadczać impotencji	Leczenie farmakologiczne, jeśli jest konieczne

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zmiany w elektrokardiogramie (wydłużenie odstępu QT)	U pacjentów mogą występować zmiany w elektrokardiogramie	Obserwacja medyczna, a w razie potrzeby podjęcie odpowiednich działań
Zapalenie płuc / śródmiąższowa choroba płuc	W okresie po zarejestrowaniu podobnych produktów leczniczych obserwowano przypadki zapalenia płuc / śródmiąższowej choroby płuc	ChPL zawiera ostrzeżenia dotyczące zapobiegania tym stanom medycznym i lekarze powinni brać je pod uwagę.

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe (zaburzenia niedokrwienne dotyczące tętnic wieńcowych, niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowych i udar)	U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych należy przeprowadzić dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia, a następnie należy ich odpowiednio monitorować pod kątem zaburzeń sercowo-naczyniowych. Obserwacja medyczna, a w razie potrzeby podjęcie odpowiednich działań.
Potencjalne błędy w leczeniu	Choć w referencyjnych informacjach na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego przedstawiono odpowiednie wskazówki, możliwość błędów w stosowaniu produktu leczniczego z powodu niewłaściwej drogi podania uznaje się za potencjalny problem dotyczący bezpieczeństwa produktu Lutrate Depot.
Potencjalne stosowanie niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami	Choć w referencyjnych informacjach na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego przedstawiono odpowiednie wskazówki, możliwość stosowania produktu leczniczego niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami uznaje się za potencjalny problem dotyczący bezpieczeństwa produktu Lutrate Depot.
Krwotok	Potencjalny wpływ na krzepnięcie. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami krzepnięcia, małopłytkowością lub otrzymujących leki przeciwzakrzepowe

#### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek/wątroby	Nie określono farmakokinetyki produktu LUTRATE DEPOT u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek.

#### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dla wszystkich leków dostępne są charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które zawierają przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób z fachowego personelu medycznego

szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Ulotka dla pacjenta zawiera skróconą wersję charakterystyki produktu, opisaną niefachowym językiem. Działania opisane w tych dokumentach określa się jako rutynowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka.

Ten lek nie wymaga stosowania dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

**Tabela 4.** Istotne zmiany w planie zarządzania ryzykiem wprowadzone na przestrzeni czasu

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
01	07 stycznia 2009 r.	Wstępna propozycja	W chwili złożenia początkowego wniosku w ramach DCP
02	16 czerwca 2010 r.	Aktualizacja kwestii dotyczących bezpieczeństwa	Dołączenie danych na temat bezpieczeństwa pochodzących z badania klinicznego CRO-04-62
03	06 lipca 2011 r.	Aktualizacja kwestii dotyczących bezpieczeństwa zgodnie z roboczym raportem oceniającym z dnia 120	Brak
3.4	01 sierpnia 2011 r.	Aktualizacja kwestii dotyczących bezpieczeństwa zgodnie z roboczym raportem oceniającym z dnia 180	<b>RMP zatwierdzony przy zakończeniu procedury</b>
3.4	01 sierpnia 2011 r.	Takie same jak zatwierdzone w ramach DCP	W chwili złożenia początkowego wniosku w ramach RUP
4.1	02 kwietnia 2012 r.	Aktualizacja kwestii dotyczących bezpieczeństwa zgodnie z uwagami do procedury RUP z dnia 50	Brak
4.3	31 maja 2012 r.	Aktualizacja kwestii dotyczących bezpieczeństwa zgodnie z raportem oceniającym z dnia 85	<b>RMP zatwierdzony przy zakończeniu procedury</b>
05	22 kwietnia 2014 r.	Aktualizacja zgodnie z wymaganiami Modułu V – Systemy zarządzania ryzykiem aktualnych Wytycznych	Nowe dane na temat stosunku korzyści do ryzyka produktów leczniczych, których dotyczy RMP, obejmują: wyniki

**Lutrate Depot 3,75 mg / Lutrate Depot 22,5 mg**

---

		dotyczących dobrych praktyk nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (GVP). Istotne zidentyfikowane zagrożenia i ważne potencjalne zagrożenia zostały dostosowane do kwestii dotyczących bezpieczeństwa wskazanych w ChPL.	badania klinicznego (GP/C/05/PRO), dane porejestacyjne, uaktualnione informacje pochodzące od komitetów naukowych ICH oraz organów regulacyjnych
06	10 listopada 2014 r.	Ogólna aktualizacja po ocenie RMS i CMS otrzymana w dniu 70 i w dniu 100 podczas procedury rozszerzenia linii produktów	Brak
07	05 marca 2015 r.	Ogólna aktualizacja po ocenie RMS i CMS otrzymana w dniu 120 i w dniu 145 podczas procedury rozszerzenia linii produktów	Brak