

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

ELIGARD 45 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka s praškom za otopinu za injekciju sadrži 45 mg leuprorelinacetata, što odgovara 41,7 mg leuprorelina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Prašak (štrcaljka B):

Napunjena štrcaljka s bijelim do gotovo bijelim praškom.

Otapalo (štrcaljka A):

Napunjena štrcaljka s bistrom, bezbojnom do blijedožutom otopinom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ELIGARD 45 mg je indiciran za liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog karcinoma prostate i za liječenje visoko rizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog hormonski ovisnog karcinoma prostate u kombinaciji s radioterapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci

ELIGARD 45 mg treba primjenjivati pod nadzorom iskusnog liječnika koji posjeduje odgovarajuće iskustvo u praćenju odgovora na liječenje.

ELIGARD 45 mg se primjenjuje kao supkutana injekcija jedan put svakih šest mjeseci. Injicirana otopina formira čvrsti depo iz kojeg se lijek otpušta te se na taj način osigurava kontinuirano otpuštanje leuprorelinacetata tijekom šest mjeseci.

U pravilu, liječenje uznapredovalog karcinoma prostate lijekom ELIGARD 45 mg podrazumijeva dugotrajno liječenje i ne treba se prekidati pojavom remisije, odnosno poboljšanja.

ELIGARD 45 mg se može primjenjivati kao neoadjuvantna ili adjuvantna terapija u kombinaciji s radioterapijom kod visoko rizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate.

Odgovor na liječenje lijekom ELIGARD 45 mg potrebno je kontrolirati praćenjem kliničkih pokazatelja i mjerenjem koncentracije prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu. Klinička ispitivanja su pokazala da u prva tri dana liječenja kod većine neorhidektomiranih bolesnika dolazi do povišenja razina testosterona, da bi se nakon toga unutar 3 – 4 tjedna njegova koncentracija smanjila

na vrijednosti ispod onih koje odgovaraju medicinskoj kastraciji. Nakon postizanja, kastracijska koncentracija se održava tako dugo dok traje liječenje (u <1% slučajeva razina testosterona je iznad te vrijednosti). Ukoliko se primijeti da je odgovor bolesnika na liječenje suboptimalan, potrebno je provjeriti je li razina testosterona u serumu dosegla kastracijske vrijednosti, odnosno je li se zadržala na tim vrijednostima.

Budući da izostanak kliničke djelotvornosti može nastupiti zbog pogrešne pripreme, rekonstitucije ili primjene lijeka potrebno je procijeniti razinu testosterona u slučajevima sumnje ili saznanja o pogrešnoj primjeni lijeka (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju koji nisu kirurški kastrirani, a primaju GnRH agonist, poput leuprorelina, i prikladni su za liječenje inhibitorima sinteze androgena/inhibitorima androgenskih receptora, liječenje GnRH agonistima se može nastaviti.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

Nisu rađena klinička ispitivanja kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega.

Starije osobe

Većina bolesnika uključenih u klinička ispitivanja bile su starije osobe (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ELIGARD 45 mg u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ispitivane (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

ELIGARD 45 mg treba pripremiti, rekonstituirati i primijeniti isključivo zdravstveni djelatnik koji je upoznat sa ovim postupkom. Upute o rekonstituciji i primjeni moraju se strogo slijediti (vidjeti dio 4.4 i 6.6.). Ukoliko lijek nije prikladno pripremljen, ne smije se primijeniti.

Sadržaj dvije napunjene sterilne štrcaljke mora se pomiješati neposredno prije davanja potkožne injekcije lijeka.

Na temelju podataka dobivenih na životinjskim modelima, potrebno je strogo izbjegavati intraarterijsku ili intravensku primjenu lijeka.

Kao i kod ostalih lijekova koji se primjenjuju supkutano, potrebno je nakon nekog vremena promijeniti mjesto davanja.

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran kod žena i kod pedijatrijske populacije.

Preosjetljivost na leuprorelinacetat ili druge GnRH agoniste, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kod prethodno orhidektomiranih bolesnika (kao ni ostali GnRH agonisti, niti leuprorelin nakon kirurške kastracije, ne dovodi do dodatnog snižavanja koncentracije testosterona u serumu).

Kao monoterapija kod bolesnika s karcinomom prostate kod kojih je došlo do kompresije leđne moždine ili kod kojih su dokazane spinalne metastaze (vidjeti također dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ispravna rekonstitucija: Prijavljeni su slučajevi pogrešaka pri rukovanju do kojih može doći tijekom bilo kojeg koraka postupka pripreme i koji potencijalno mogu dovesti do nedostatka djelotvornosti. Upute o rekonstituciji i primjeni moraju se strogo slijediti (vidjeti dio 6.6.). U slučajevima sumnje na

pogrešku pri rukovanju ili saznanja o pogrešci pri rukovanju, potrebno je pažljivo motrenje bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval:

Kod bolesnika koji u anamnezi imaju rizične faktore za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti do 4.5) liječnik treba procijeniti omjer rizika i koristi uključujući potencijal za Torsade de pointes prije propisivanja Eligard 45 mg.

Kardiovaskularne bolesti: Povećani rizik od razvoja infarkta miokarda, iznenadne srčane smrti i moždanog udara prijavljen je u vezi s primjenom GnRH agonista u muškaraca. Na temelju prijavljenih omjera izgleda (engl. *odds ratio*) rizik je mali, i trebao bi se pažljivo procijeniti zajedno s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima kada se određuje liječenje za bolesnike s karcinomom prostate. U bolesnika koji primaju GnRH agoniste potrebno je pratiti simptome i znakove koji upućuju na razvoj kardiovaskularne bolesti i trebali bi se liječiti sukladno s trenutnom kliničkom praksom.

Prolazni porast koncentracije testosterona: Leuprorelinacetat, poput drugih agonista GnRH, tijekom prvog tjedna liječenja dovodi do prolaznog porasta koncentracije testosterona, dihidrotestosterona i kisele fosfataze u serumu. Bolesnici mogu osjetiti pogoršanje simptoma ili pojavu novih simptoma poput bolova u kostima, neuropatije, hematurije, a isto tako može doći i do opstrukcije uretera ili ušća mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8). Nastavkom liječenja ti simptomi obično nestaju.

Potrebno je uzeti u obzir mogućnost popratnog davanja odgovarajućeg antiandrogena s čijim davanjem bi se započelo 3 dana prije početka liječenja leuprorelinom i nastavilo se tijekom prva dva do tri tjedna liječenja. Izvješća pokazuju kako se na taj način mogu prevenirati posljedice početnog porasta koncentracije testosterona u serumu.

Nakon kirurške kastracije, ELIGARD 45 mg ne dovodi do daljnjeg snižavanja koncentracije testosterona u serumu muških bolesnika.

Gustoća kostiju: U medicinskoj literaturi se navodi smanjenje gustoće kostiju kod orhidektomiranih muškaraca kao i kod onih liječenih agonistima GnRH (vidjeti dio 4.8).

Antiandrogeno liječenje značajno povećava rizik od prijeloma zbog osteoporoze. Međutim, podaci o tome su još uvijek ograničeni. Prijelomi uslijed osteoporoze opaženi su kod 5% bolesnika nakon 22 mjeseca liječenja farmakološkim snižavanjem nivoa androgena i kod 4% bolesnika nakon 5 do 10 godina liječenja. Rizik od prijeloma zbog osteoporoze je općenito viši nego rizik od patoloških fraktura.

Osim dugotrajnog manjka testosterona, osteoporozi pridonose starija dob, pušenje, konzumacija alkoholnih pića, pretilost i nedovoljna tjelovježba bolesnika.

Apopleksija hipofize: U postmarketinškoj fazi prijavljeni su rijetki slučajevi apopleksije hipofize (klinički sindrom koji se razvija zbog infarkta hipofize) nakon primjene GnRH agonista, uglavnom unutar 2 tjedna od primjene prve doze, a neki unutar prvog sata. U tim slučajevima apopleksija hipofize prikazala se kao iznenadna glavobolja, povraćanje, promjene vida, oftalmoplegija, promjena mentalnog stanja i ponekad kao kardiovaskularni kolaps. U tim slučajevima treba odmah pružiti medicinsku skrb.

Metaboličke promjene: Hiperglikemija i povećani rizik od razvoja dijabetesa zabilježeni su u muškaraca koji primaju GnRH agoniste. Hiperglikemija može predstavljati razvoj dijabetes melitusa ili pogoršanje glikemijske kontrole u bolesnika s dijabetesom. Potrebno je pratiti razine glukoze u krvi i/ili glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) periodično u bolesnika koji primaju GnRH agoniste i provoditi trenutnu praksu za liječenje hiperglikemije ili dijabetesa. Metaboličke promjene povezane s agonistom GnRH mogu također uključivati bolest masne jetre.

Konvulzije: Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi konvulzija u bolesnika s i bez predisponirajućih čimbenika koji su primali leuprorelin acetat. Bolesnika s konvulzijama treba liječiti u skladu s trenutnom kliničkom praksom.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija

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

Teške kožne nuspojave: teške kožne nuspojave (SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) koje mogu biti opasne po život ili fatalne, prijavljene su povezano s liječenjem leuprorelinom. U vrijeme propisivanja lijeka bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima i pomno ih pratiti zbog mogućih ozbiljnih kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, leuprorelin treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje (prema potrebi).

Ostali događaji: Tijekom primjene GnRH agonista su opisani slučajevi opstrukcije uretera i kompresije leđne moždine, koja može dovesti do paralize s ili bez fatalnih komplikacija. Ukoliko dođe do pojave kompresije leđne moždine ili oštećenja funkcije bubrega, potrebno je primijeniti standardne mjere liječenja navedenih komplikacija.

Bolesnike s metastazama u kralježnici i/ili mozgu kao i bolesnike s opstrukcijom urinarnog trakta treba pažljivo nadzirati tijekom prvih tjedana liječenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu rađene farmakokinetičke studije za ispitivanje lijek-lijek interakcija lijekom ELIGARD 45 mg. Nisu zabilježene prijave interakcije leuprorelinacetata s drugim lijekovima.

Obzirom da androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval, istodobna primjena Eligard 45 mg s lijekovima koji mogu produljiti QT interval ili koji mogu inducirati Torsade de pointes kao što su antiaritmici klase IA (npr. kinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici, i drugi, mora se pažljivo procijeniti (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije primjenjivo budući da je ELIGARD 45 mg kontraindiciran u žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Studije o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedene. Sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti poremećena uslijed umora, omaglice ili smetnji vida koji se opisuju kao moguće nuspojave liječenja ili mogu biti posljedica postojećih bolesti.

4.8 Nuspojave

Nuspojave zamijećene tijekom liječenja lijekom uglavnom su posljedica specifičnog farmakološkog djelovanja leuprorelin acetata, odnosno povišenja i sniženja razine određenih hormona. Najčešće zabilježene nuspojave su naleti vrućine, mučnina, malaksalost i umor te prolazni lokalni nadražaj na mjestu davanja injekcije. Blagi ili umjereni naleti vrućine pojavljuju se u oko 58% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Tijekom kliničkih ispitivanja ELIGARD 45 mg kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate zabilježene su u tablici navedene nuspojave. Prema svojoj učestalosti nuspojave su klasificirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja lijeka ELIGARD

Infekcije i infestacije često manje često	nazofaringitis infekcija mokraćnog sustava, lokalna kožna infekcija
Poremećaji metabolizma i prehrane manje često	pogoršanje šećerne bolesti
Psihijatrijski poremećaji manje često	abnormalni snovi, depresija, smanjen libido
Poremećaji živčanog sustava manje često rijetko nepoznato	omaglica, glavobolja, hipoestezija, nesаница, poremećaj okusa, poremećaj mirisa, vrtoglavica abnormalne nevoljne kretnje idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) (vidjeti dio 4.4)
Srčani poremećaji nepoznato	QT produljenje (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Krvožilni poremećaji vrlo često manje često rijetko	naleti vrućine hipertenzija, hipotenzija sinkopa, kolaps
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta manje često nepoznato	rinoreja, dispneja intersticijska bolest pluća
Poremećaji probavnog sustava često manje često rijetko	mučnina, proljev, gastroenteritis/kolitis konstipacija, suha usta, povraćanje, dispepsija flatulencija, podrigivanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva vrlo često često manje često rijetko nepoznato	ekhimozа, eritem svrbež, noćno znojenje ljepljivost kože uslijed znojenja, pojačano znojenje alopecija, upalne promjene na koži Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (SJS/TEN) (vidjeti dio 4.4), toksična kožna erupcija, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva često manje često	artralgija, bolovi u udovima, bolovi u mišićima, tresavice, slabost bol u leđima, grčevi mišića
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava često manje često	smanjena učestalost mokrenja, otežano mokrenje, dizurija, nokturija, oligurija spazam mokraćnog mjehura, hematurija, povećana učestalost mokrenja, retencija urina

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki često manje često rijetko	osjetljivost dojki, atrofija testisa, bol u testisima, neplodnost, hipertrofija dojki, erektilna disfunkcija, smanjena veličina penisa ginekomastija, impotencija, poremećaj testisa bol u dojkama
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene vrlo često često manje često rijetko vrlo rijetko	umor, osjećaj pečenja na mjestu injekcije, parestezije na mjestu injekcije malaksalost, bol na mjestu injekcije, modrica na mjestu injekcije, osjećaj bockanja na mjestu injekcije svrbež na mjestu injekcije, otvrdnuće na mjestu injekcije, letargija, bol, pireksija ulceracije na mjestu injekcije nekroza na mjestu injekcije
Poremećaji krvi i limfnog sustava često	hematološke promjene, anemija
Pretrage često manje često	porast kreatinin fosfokinaze u krvi, produljeno vrijeme zgrušavanja porast alanin aminotransferaze, porast triglicerida u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme, porast tjelesne težine

Drugi štetni događaji zapaženi tijekom liječenja leuprorelinacetatom uključuju periferni edem, plućnu emboliju, palpitacije, mialgiju, promijenjenu osjetilnost kože, mišićnu slabost, zimicu, perifernu vrtoglavicu, osip, amneziju i smetnje vida. Mišićna atrofija je zapažena tijekom dugotrajne primjene lijekova iz ove skupine. Infarkt od ranije postojeće apopleksije hipofize opisuje se rijetko, nakon primjene obaju kratkodjelujućih i dugodjelujućih GnRH agonista. Rijetke su prijave trombocitopenije i leukopenije. Opisane su promjene u toleranciji glukoze.

Nakon primjene analoga GnRH agonista prijavljene su konvulzije (vidjeti dio 4.4).

Lokalni štetni događaji nakon injekcije lijeka ELIGARD slični su lokalnim štetnim događajima koji se javljaju kod davanja ostalih sličnih lijekova za potkožnu primjenu. Općenito, ovi lokalni štetni događaji koji se javljaju nakon potkožne primjene su blagi i kratkog su trajanja.

Nakon primjene analoga GnRH agonista, u rijetkim slučajevima prijavljene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije.

Promjene u gustoći kostiju

U medicinskoj literaturi se opisuju slučajevi smanjenja gustoće kostiju kod orhidektomiranih muškaraca kao i kod onih liječenih analogom GnRH. Za pretpostaviti je da dugotrajno liječenje leuprorelinom može dovesti do pojave izraženih znakova osteoporoze. Vezano uz povećani rizik od fraktura kao posljedica osteoporoze (vidjeti dio 4.4).

Pogoršanje znakova i simptoma bolesti

Liječenje leuprorelinom može tijekom prvih nekoliko tjedana primjene uzrokovati pogoršanje znakova i simptoma bolesti. U slučaju progresije metastaza u kralježnici i/ili urinarne opstrukcije ili

pogoršanja hematurije, mogu se pojaviti neurološki znakovi poput slabosti i/ili parestezija u donjim ekstremitetima ili pogoršanje urinarnih simptoma.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

ELIGARD 45 mg nema potencijal za zlouporabu i namjerno predoziranje je malo vjerojatno. U kliničkoj praksi do sada nema izvještaja o zlouporabi ili predoziranju s leuprorelinom, ali u slučaju prekomjerne izloženosti preporučuje se bolesnika pažljivo pratiti i dati mu potpurnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: endokrina terapija; analozi gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH agonisti)

ATK oznaka: L02AE02

Leuprorelinacetat je sintetički nonapeptidni agonist prirodno prisutnog gonadotropin otpuštajućeg hormona (GnRH, od engl. gonadotropin releasing hormone) koji kod kontinuiranog davanja inhibira izlučivanje hipofiznog gonadotropina i suprimira stvaranje testikularnih steroida u muškaraca. Ovaj učinak je reverzibilan i prestaje nakon prestanka primjene lijeka. Potencijal djelovanja agonista ipak je veći nego učinak prirodnog hormona i vrijeme do ponovnog povećanja nivoa testosterona može varirati od bolesnika do bolesnika.

Davanje leuprorelinacetata uzrokuje početni porast cirkulirajućih vrijednosti luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) što dovodi do prolaznog povećanja koncentracije gonadnih steroida, testosterona i dihidrotestosterona, u muškaraca. Kontinuirano davanje leuprorelinacetata praćeno je smanjenjem koncentracije LH i FSH. Koncentracija testosterona kod muškaraca smanjuje se ispod kastracijskog praga (≤ 50 ng/dL). Do ovih smanjenja dolazi unutar tri do četiri tjedna od početka liječenja. Prosječna koncentracija testosterona u šestom mjesecu je 10,4 ($\pm 0,53$) ng/dL i usporediva je s koncentracijom po obostranoj orhidektomiji. Kod svih, osim kod jednog bolesnika, koji su primili punu dozu od 45 mg leuprorelina u pivotalnom kliničkom ispitivanju dosegnute su kastracijske koncentracije u četiri tjedna. Kod većine bolesnika koncentracija testosterona je bila ispod 20 ng/dL, premda zasad nije utvrđena prava korist tako niskih koncentracija. Koncentracije PSA su se tijekom šest mjeseci smanjile za 97%.

Dugotrajna ispitivanja pokazala su da produljeno liječenje održava razinu testosterona ispod kastracijske granice i do sedam godina, a vjerojatno je taj učinak neograničen.

Tijekom ovih kliničkih ispitivanja nije direktno mjerena veličina tumora, ali je indirektno zabilježen pozitivan tumorski odgovor na terapiju što je vidljivo u 97% sniženju srednje razine PSA za ELIGARD 45 mg.

U randomiziranom kliničkom ispitivanju faze III koje je uključivalo 970 bolesnika (u dobi od 44 – 85 godina, medijan 69 godina) s lokalno uznapredovalim rakom prostate (većinom stadija T2c – T4, nešto T1c do T2b bolesnika s patološkom regionalno nodalnom bolešću) od kojih je 483 bolesnika bilo određeno za liječenje kratkotrajnom supresijom androgena (6 mjeseci) u kombinaciji sa zračenjem, a 487 bolesnika za dugotrajno liječenje (3 godine), analiza neinferiornosti uspoređivala je kratkotrajno liječenje s dugotrajnim konkomitantnim i adjuvantnim hormonskim liječenjem GnRH agonistima (triptorelin ili goserelin). Ukupna 5 godišnja smrtnost bila je 19,0% u grupi koja je bila liječena kratko vrijeme odnosno 15,2% u dugotrajno liječenoj grupi. Primijeceni omjer rizika je 1,42

uz jednostrani interval pouzdanosti 95,71% CI od 1,79 ili dvostrani 95,71% CI od 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ za neinferiornost) dokazuje da kombinacija androgen deprivacijske terapije i radioterapije u trajanju od 6 mjeseci osigurava inferiornije preživljenje u usporedbi s kombinacijom androgen deprivacijske terapije i radioterapije u trajanju od 3 godine. Ukupno petogodišnje preživljenje je 84,8% kod dugotrajnog liječenja u usporedbi s 81,0% kod kratkotrajnog liječenja. Ukupna kvaliteta života koristeći QLQ-C30 nije se značajno razlikovala u obje grupe ($P=0,37$). Rezultati su pretežno u populaciji bolesnika s lokalno uznapredovalim tumorima.

Dokazi za opravdanost upotrebe u indikaciji visoko rizičnog lokaliziranog raka prostate baziraju se na objavljenim ispitivanjima s radioterapijom u kombinaciji s GnRH analogima, koja uključuju leuprorelin acetat. Klinički podaci pet objavljenih studija (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, i D'Amico et al., JAMA, 2004), svi pokazuju korist kombinacije terapije GnRH analogom s radioterapijom. U objavljenim ispitivanjima jasna diferencijacija odgovarajuće studijske populacije nije bila moguća za indikacije lokalno uznapredovalog raka prostate i visoko rizičnog lokaliziranog raka prostate.

Klinički podaci pokazuju da je liječenje s radioterapijom koju prati trogodišnja androgen deprivacijska terapija bolje od radioterapije koju prati 6 mjesечna androgen deprivacijska terapija.

Preporučeno trajanje androgen deprivacijske terapije u medicinskim smjernicama za T3-T4 bolesnike na radioterapiji je 2 – 3 godine.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate prosječne koncentracije leuprorelina u serumu nakon prve injekcije dosežu 82 ng/ml nakon 4,4 sata (C_{max}) od davanja. Nakon početnog porasta koji se javlja nakon svake injekcije (faza platoa od 3-168 dana nakon svake doze), koncentracija u serumu ostaje relativno konstantna (0,2 - 2 ng/ml). Nema podataka o nakupljanju lijeka tijekom opetovanog doziranja.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže leuprorelina nakon intravenske bolus injekcije u zdravih muškaraca, dobrovoljaca bio je 27 litara. *In vitro* vezanje na proteine plazme iznosi 43 - 49%.

Eliminacija

U zdravih muških dobrovoljaca intravensko davanje bolusa od 1 mg leuprorelinacetata pokazalo je prosječan sistemski klirens od 8,34 L/h s terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 3 sata, temeljeno na modelu dva odjeljka.

Nisu rađena ispitivanja izlučivanja lijeka ELIGARD 45 mg.

Nisu rađene ispitivanja metabolizma lijeka ELIGARD 45 mg.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja leuprorelinacetata otkrila su njegove učinke na reproduktivni sustav u oba spola, što je bilo očekivano s obzirom na njegova poznata farmakološka svojstva. Ti su učinci bili reverzibilni nakon prestanka liječenja i odgovarajućeg vremena oporavka. Leuprorelinacetat nije pokazao teratogenost. U kunića je zabilježeno embriotoksično/embrioletalno djelovanje što je sukladno farmakološkom učinku leuprorelinacetata na reproduktivni sustav.

Ispitivanja kancerogenosti provedena su u miševa i štakora tijekom 24 mjeseca. U štakora je uočeno o dozi ovisno povećanje učestalosti apopleksije hipofize koje se javlja nakon potkožne primjene doza od 0,6-4 mg/kg/dan. Kod miševa ovi učinci nisu opaženi.

Leuprorelinacetat i srodan jednomjesečni lijek ELIGARD 7,5 mg nisu pokazali mutagene učinke u

setu *in vitro* i *in vivo* pokusa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Otapalo (štrcaljka A) : Poli (DL-laktidkoglolid) (85:15)
N-metilpirolidon

Prašak (štrcaljka B): nema pomoćnih tvari.

6.2 Inkompatibilnosti

Leuprorelin koji se nalazi u štrcaljki B smije se miješati samo s otapalom iz štrcaljke A i ne smije se miješati s nijednim drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka, može se čuvati u originalnom pakiranju na sobnoj temperaturi (ispod 25° C) do četiri tjedna.

Nakon prvog otvaranja posude prašak i otapalo za otopinu za injekciju treba odmah pripremiti i pripremljenu otopinu dati bolesniku.

Pripremljenu otopinu treba odmah primijeniti jer se tijekom vremena mijenja viskoznost otopine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2° - 8°C) u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj je lijek potrebno držati na sobnoj temperaturi prije injiciranja. Izvadite iz hladnjaka otprilike 30 minuta prije upotrebe. Nakon što je lijek izvađen iz hladnjaka, može se čuvati u originalnom pakiranju na sobnoj temperaturi (ispod 25° C) do četiri tjedna.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Sustav s dvije povezane napunjene štrcaljke koji se sastoji od:

- jedne napunjene štrcaljke od kopolimera cikličkih olefina koja sadrži prašak (štrcaljka B)
- jedne napunjene štrcaljke od polipropilena koja sadrži otapalo (štrcaljka A)
- konektora s dugmetom za zatvaranje za štrcaljku A i B.

Štrcaljka A ima vršak klipa od termoplastične gume. Vršak klipa štrcaljke B sastoji se od klorbutilne gume.

Raspoložive su sljedeće veličine pakiranja:

- Komplet koji se sastoji od topline oblikovane posude i sterilne igle od 18 G, u kartonskoj kutiji. Posuda sadrži jedan sustav s dvije povezane napunjene štrcaljke i vrećicu sa sredstvom za sušenje.
- Paket kojeg čine kompleti od 2 sustava s dvije povezane napunjene štrcaljke.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije pripreme otopine lijek treba postići sobnu temperaturu tako da se izvadi iz hladnjaka otprilike 30 minuta prije upotrebe.

Najprije pripremite bolesnika za injekciju, a potom pripremite otopinu prema sljedećim

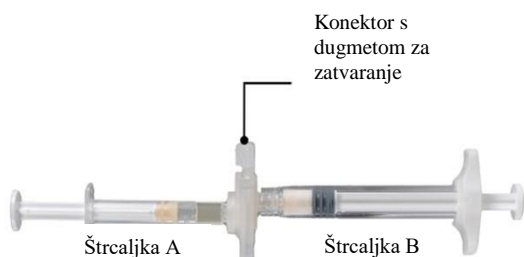
uputama. Ukoliko nije pripremljen ispravnim postupkom, lijek se ne smije primijeniti jer zbog pogrešne rekonstitucije lijeka, može doći do izostanka kliničke djelotvornosti.

Korak 1:

Na čistoj površini otvorite posudu otkidanjem folije od kuteva kako biste ispraznili sadržaj. Bacite vrećicu sa sredstvom za sušenje. Izvadite sustav s dvije povezane napunjene štrcaljke (slika 1.1) iz posude. Otvorite sigurnosno pakiranje igle (slika 1.2) tako što ćete ukloniti papirnu podlogu. Napomena: Štrcaljka A i B još ne trebaju biti poravnate.

Slika 1.1

Sadržaj posude: sustav s dvije povezane napunjene štrcaljke



Slika 1.2

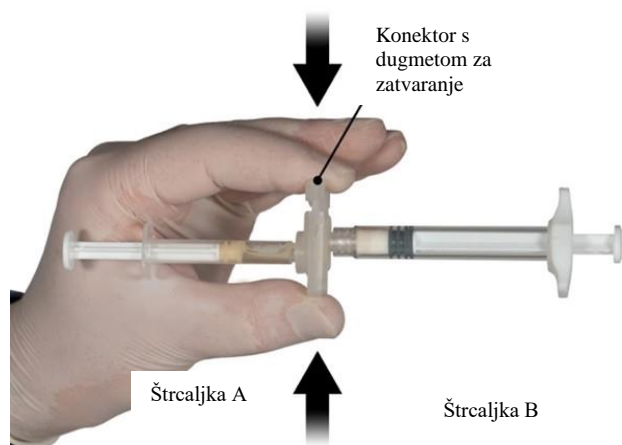
Ispod posude: sigurnosna igla i kapica



Korak 2:

Primate dugme za zatvaranje na konektoru s palcem i kažiprstom i pritisnite (Slika 2) **dok ne čujete zvuk pucanja**. Dvije štrcaljke će sad biti poravnate. Nije potrebna posebna orijentacija sustava štrcaljki da bi se aktivirao konektor. Nemojte savijati sustav štrcaljki (to može izazvati curenje jer možete djelomično odvrnuti štrcaljke).

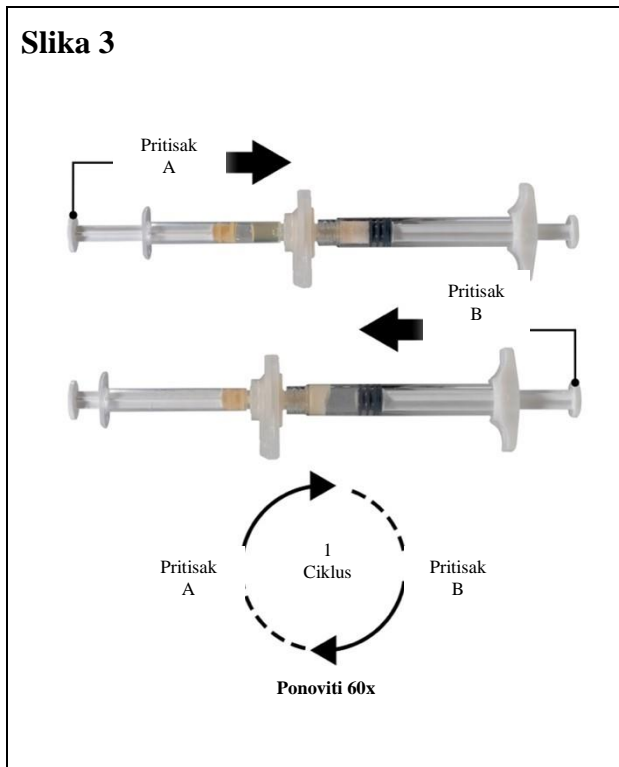
Slika 2



Korak 3:

Držeći štrcaljke u vodoravnom položaju, premjestite tekući sadržaj štrcaljke A u prašak leuprorelinacetata koji se nalazi u štrcaljki B. Temeljito miješajte lijek tijekom 60 ciklusa laganim guranjem sadržaja obju štrcaljki naprijed-natrag između obje štrcaljke (ciklus je jedan pritisak klipa za štrcaljku A i jedan pritisak klipa za štrcaljku B) u vodoravnom položaju kako bi se dobila homogena, viskozna otopina (Slika 3). Nemojte savijati sustav štrcaljki (imajte na umu da to može uzrokovati curenje jer možete djelomično odvrnuti štrcaljke).

Slika 3



Kada se temeljito promiješa, pojavit će se viskozna otopina s bojom u rasponu od bezbojne do bijele i blijedožute (što može uključivati nijanse bijele do blijedožute).

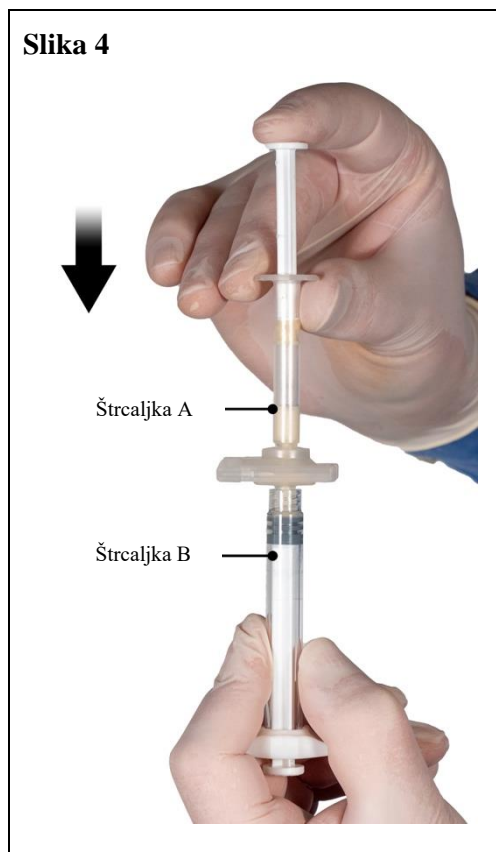
Važno: nakon miješanja odmah nastavite sa sljedećim korakom jer lijek s vremenom postaje viskozniiji. Nemojte hladiti izmiješani lijek.

Molimo imajte na umu: Lijek se mora miješati kako je opisano; mućkanje NEĆE osigurati odgovarajuće miješanje lijeka.

Korak 4:

Nakon miješanja, držite štrcaljke okomito sa štrcaljkom B na dnu. Štrcaljke moraju ostati čvrsto spojene. Uvucite cijeli izmiješani sadržaj u štrcaljku B (široku štrcaljku) gurajući prema dolje klip štrcaljke A i lagano povlačeći klip štrcaljke B (slika 4).

Slika 4



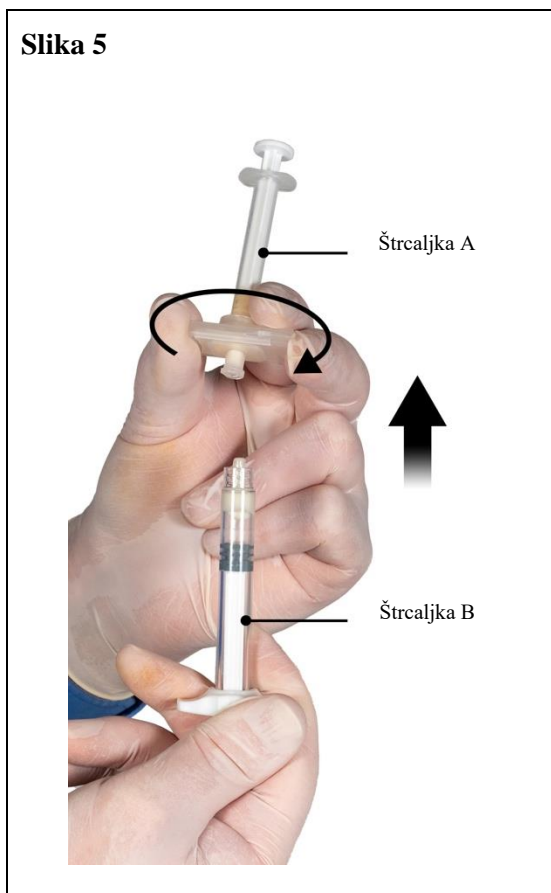
Korak 5:

Dok osiguravate da je klip štrcaljke A potpuno gurnut prema dolje, držite konektor i odvrnite ga od štrcaljke B. Štrcaljka A će ostati pričvršćena na konektor (Slika 5). Pazite da lijek ne iscure jer se igla tada neće pravilno učvrstiti kada je pričvršćena.

Imajte na umu: jedan veliki ili nekoliko malih mjehurića zraka može ostati u formulaciji - to je prihvatljivo.

Nemojte ispuštati mjehuriće zraka iz štrcaljke B u ovoj fazi jer se lijek može izgubiti!

Slika 5



Korak 6:

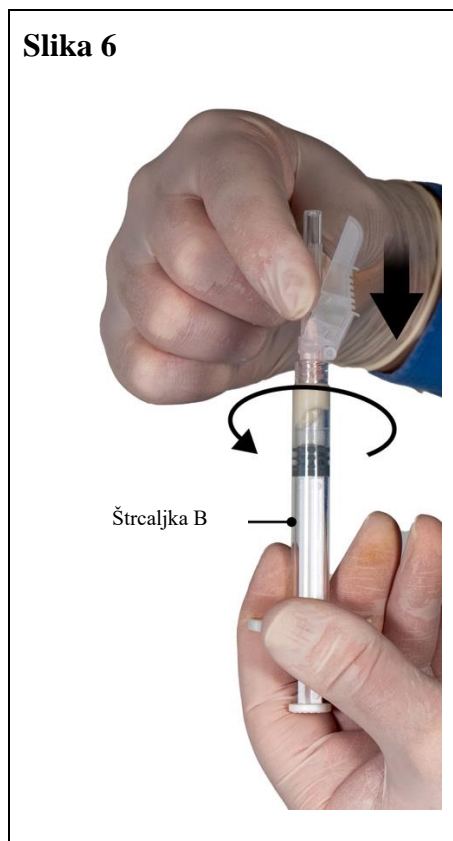
- Držite štrcaljku B uspravno držeći bijeli klip kako biste spriječili gubitak lijeka.
- Pričvrstite sigurnosnu iglu na štrcaljku B držeći štrcaljku i nježno okrećući iglu u smjeru kazaljke na satu za otprilike tri četvrtine okreta dok igla ne bude pričvršćena (Slika 6).

Nemojte previše zatezati jer to može uzrokovati pucanje središta igle što može dovesti do curenja lijeka tijekom ubrizgavanja. Sigurnosni štitnik također se može oštetiti ako se igla zavrne prejakom silom.

Ako središte igle napukne, čini se da je oštećeno ili da iz njega curi, lijek se ne smije koristiti. Oštećena igla se ne smije zamijeniti i lijek se ne smije injicirati. Cijeli lijek se treba odložiti na siguran način.

U slučaju oštećenja središta igle, treba upotrijebiti novi zamjenski lijek.

Slika 6

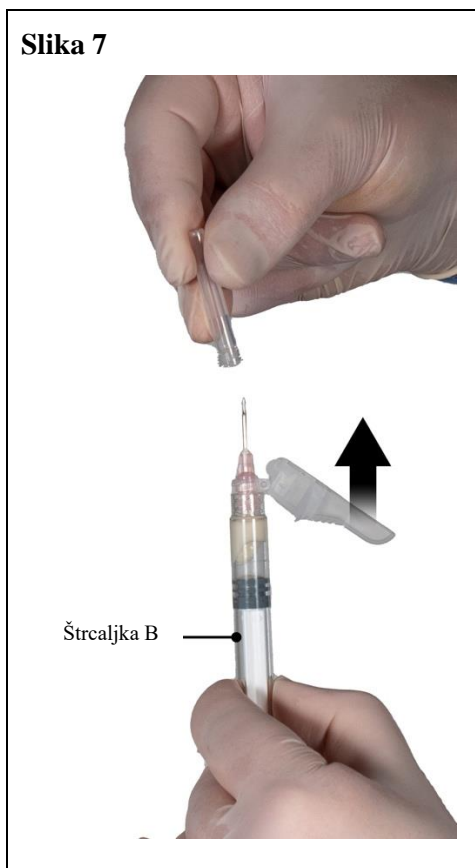


Korak 7:

Odmaknite zaštitni štitnik od igle i skinite zaštitni poklopac s igle neposredno prije primjene (Slika 7).

Važno: Nemojte pokretati mehanizam sigurnosne igle prije primjene. Ako se čini da je središte igle oštećeno ili curi, lijek se NE smije koristiti. Oštećena igla se NE smije mijenjati i lijek se NE smije injicirati. U slučaju oštećenja središta igle, upotrijebite drugi ELIGARD komplet.

Slika 7



Korak 8:

Prije primjene, uklonite sve velike mjehuriće zraka iz štrcaljke B. Primijenite lijek supkutano držeći zaštitni štitić podalje od igle.

Postupak primjene:

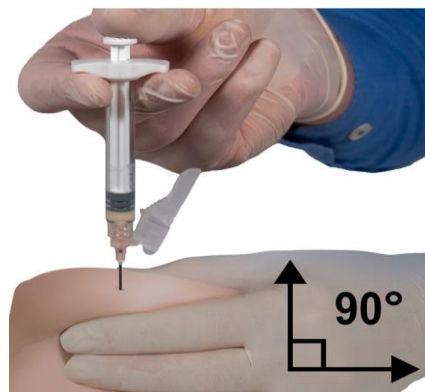
- Odaberite mjesto injiciranja na trbuhu, gornjem dijelu stražnjice ili drugom mjestu s odgovarajućom količinom potkožnog tkiva koje nema prekomjerne pigmentacije, kvržice, lezije ili dlake i nije nedavno korišteno.
- Očistite područje na mjestu uboda alkoholnom vatom (nije priložena).
- Palcem i kažiprstom uhvatite i skupite područje kože oko mjesta ubrizgavanja.

• Svojom dominantnom rukom brzo ubodite iglu pod kutom od 90° u odnosu na površinu kože. Dubina prodiranja ovisit će o količini i punoći potkožnog tkiva te duljini igle. Nakon što je igla umetnuta, otpustite kožu.

• Ubrižgajte lijek polaganim, ujednačenim pritiskom na klip dok se štrcaljka ne isprazni. Molimo provjerite je li puna količina lijeka u štrcaljki B ubrižgana prije uklanjanja igle.

• Brzo izvucite iglu pod istim kutom od 90° koji ste koristili za umetanje, održavajući pritisak na klip.

Slika 8



Korak 9:

Nakon injiciranja, zaključajte sigurnosni štitnik pomoću neke od dolje navedenih metoda aktivacije.

1. Zatvaranje na ravnoj površini

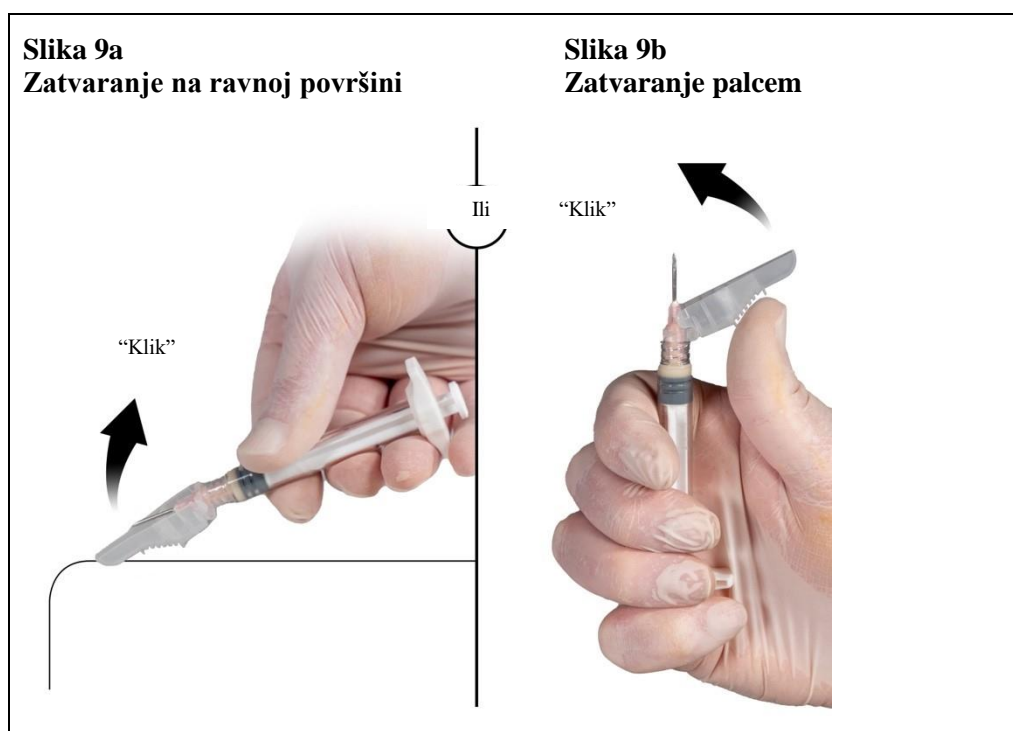
Pritisnite sigurnosni štitnik, strana s polugom treba biti biti prema dolje, na ravnu površinu (Slika 9a) kako biste prekrili iglu i zaključali štitnik.

Provjerite zaključani položaj zvučnim i taktilnim "klikom". Zaključani položaj potpuno će prekriti vrh igle

2. Zatvaranje palcem

Postavite palac na sigurnosni štitnik (Slika 9b), pokrijte vrh igle i zaključajte štitnik.

Provjerite zaključani položaj zvučnim i taktilnim "klikom". Zaključani položaj potpuno će prekriti vrh igle.



Nakon što se sigurnosni štitnik zaključa, odmah bacite iglu i štrcaljku u odobreni spremnik za oštre predmete.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1
I-20148 Milano
Italija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-509836130

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26 lipanj 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. listopada 2024.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.