

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12991/17.05.06	
096/09.05.06	Мерц

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

Eligard 22,5 mg Елигард 22,5 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Една предварително напълнена спринцовка с прах за инжекционен разтвор съдържа 26,9 mg leuprorelin /под форма на ацетат/
След разтваряне в разтворителя количеството leuprorelin acetat е 22,5 mg
За помощните вещества виж раздел 6.1

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах : бял до белезникав прах

Разтворител : бистър, бледо жълтокафяв до кафяв разтвор

4. Клинични данни

4.1 Показания

Eligard 22,5 mg е показан за лечение на хормонозависим напреднал рак на простатата

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка за възрастни мъже

Eligard 22,5 mg трябва да се прилага под ръководството на медицински специалисти с наличен опит за проследяване отговора на лечението.

Eligard 22,5 mg се прилага като единична подкожна инжекция веднъж на 3 месеца. Инжектираният разтвор образува депо и осигурява непрекъснато освобождаване на leuprorelin acetat в продължение на 3 месеца.

Като правило лечението на напреднал рак на простатата с Eligard 22,5 mg е продължително и не трябва да се прекратява при настъпване на ремисия или подобрение.



Отговорът към Eligard 22,5 mg трябва да се проследява чрез клиничните показатели и чрез измерване на ПСА в серума. Клиничните изпитания показват, че нивата на тестостерон се увеличават през първите 3 дни на лечението при повечето пациенти без орхиектомия и след това намаляват под нивото на лекарствена кастрация в продължение на 3-5 седмици. Веднъж достигнати, нивата на кастрация се поддържат, докато продължава лечението. Ако отговорът на пациента не изглежда оптимален, е препоръчително да се потвърди дали серумната концентрация на тестостерон е достигната или е останала на нивото на кастрация.

Приложение

Съдържанията на двете предварително напълнени спринцовки трябва да се смесят непосредствено преди подкожното инжектиране.

За начина на смесване вижте раздел 6.6.

Въз основа на данните от опитите с животни, строго да се избягва случайното интраартериално или интравенозно инжектиране. Както и при другите лекарствени продукти, които се прилагат чрез подкожни инжекции, мястото на инжектиране трябва да се променя периодично.

Адаптиране на дозата при специфични групи пациенти

Не са провеждани клинични изпитвания при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към leuprorelin acetate, към други GnRH агонисти или към някоя от помощните съставки.
- Пациенти, претърпели орхиектомия (както и при другите GnRH агонисти, Eligard 22,5 mg не предизвиква допълнително понижение на серумния тестостерон след оперативно кастриране).
- Като единствено лечение при пациенти с рак на простатата с притискане на гръбначния мозък или данни за гръбначни метастази /виж и раздел 4.4 /
- Eligard 22,5 mg е противопоказан за жени и деца.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Leuprorelin acetate, подобно на другите GnRH агонисти, предизвиква преходно увеличение на серумните концентрации на тестостерон, дихидротестостерон и кисела фосфатаза през първата седмица от лечението. Симптомите на пациентите може да се влошат или да се появят нови симптоми като болки в костите, невропатия, хематурия, обструкция на изхода на пикочния мехур и уретерите /виж раздел 4.8/. Тези симптоми обикновено отзвучават при продължаване на лечението.



Може да се обсъди допълнително приложение на подходящ антиандроген, като се започне 3 дни преди лечението с Eligard 22,5 mg. и се продължи през първите 2-3 седмици от лечението. Съобщава се, че по този начин се предотвратяват последствията от началното повишение на серумния тестостерон.

След хирургичното кастриране Eligard 22,5 mg не предизвиква допълнително понижаване на серумната концентрация на тестостерон при мъже. При GnRH агонистите се съобщава за случаи на обструкция на уретера и притискане на гръбначния мозък, което може да доведе до парализа с или без фатални усложнения. При настъпване на бъбречно увреждане или притискане на гръбначния мозък, трябва да се започне стандартно лечение на тези усложнения.

Пациентите с вертебрални и/или мозъчни метастази както и пациентите с обструкция на пикочните пътища трябва внимателно да се проследяват по време на първите няколко седмици на лечението.

Една част от пациентите може да са с тумори, нечувствителни към хормонална терапия. Това състояние се диагностицира по липсата на клинично подобрене, независимо от адекватното потискане на тестостерона и по-нататъшно лечение с Eligard 22,5 mg е безполезно.

В медицинската литература се съобщава се за намалена костна плътност при пациенти, претърпели орхиектомия или лекувани с GnRH агонисти.

Лечението с антиандрогени значително повишава риска от фрактури, дължащи се на остеопороза. Данните по този въпрос са ограничени.

Фрактури, причинени от остеопороза се наблюдават при 5% от пациентите 22 месеца след лечение чрез фармакологично отнемане на андрогените и при 4% от пациентите след 5-10 години от лечението. Рискът от фрактури, причинени от остеопороза, е по-висок от риска от патологична фрактура.

Освен продължителният недостиг на тестостерон, напредналата възраст, тютюнопушенето и консумацията на алкохол, затлъстяването и недостатъчните физически упражнения също влияят върху развитието на остеопорозата.

При изпитания за хронична токсичност, проведени с животни, са били открити хипофизни аденоми след прилагане на високи дози leuprorelin acetate при някои видове животни. Това не е наблюдавано при продължителни клинични изпитания.

Предпазни мерки

Съобщава се за промени в глюкозния толеранс при някои пациенти, лекувани с агонисти на GnRH.

Препоръчва се пациентите с диабет да се изследват по-често по време на лечението с Eligard 22,5 mg.



4.5 Лекарствени взаимодействия и други форми на взаимодействия

Не са извършени фармакокинетични изпитвания с Eligard 22,5 mg за взаимодействия с други лекарствени средства. Няма съобщения за взаимодействие на leuprorelin acetate с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Тъй като Eligard 22,5 mg е противопоказан за жени, не е необходимо да се дискутира.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са извършени изпитвания на ефектите на Eligard 22,5 mg върху способността за шофиране и работа с машини. Способността за шофиране и работа с машини може да се влоши поради умора, замаяност и зрителни смущения, които е възможно да са странични ефекти от лечението или в резултат на основното заболяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при Eligard 22,5 mg, се дължат на специфичното фармакологично действие на leuprorelin acetate, а именно повишение или понижение на някои хормонални нива. Най-честите нежелани реакции, за които се съобщава, са горещи вълни, неразположение и умора, както и преходно локално дразнене в мястото на инжектиране. Леки горещи вълни се срещат при около 5% от пациентите. Следните нежелани реакции се съобщават по време на клиничните изпитвания на Eligard 22,5 mg при пациенти с напреднал рак на простатата. (Нежеланите реакции в зависимост от честотата се класифицират като много разпространени $>1/10$, разпространени $>1/100$ $<1/10$, необичайни $>1/1000$ $<1/100$, редки $>1/10000$ $<1/1000$ и много редки $<1/10000$.)

Таблица 1 : Нежелани реакции при клиничното изпитване на Eligard 22.5 mg

Инфекции и заразяване Необичайни Редки	Инфекция на пикочните пътища Локални кожни инфекции
Метаболизъм и смущения в храненето Необичайни	Утежняване на diabetes mellitus
Психиатрични смущения Необичайни	Абнормни сънища, депресия, понижено либидо



<p>Смущения на нервната система Разпространени Необичайни</p>	<p>Хипестезия, замайване, главоболие, безсъние, промени във вкуса и обонянието, абнормни неволеви движения</p>
<p>Съдови смущения Много разпространени Необичайни Редки</p>	<p>Гореци вълни Хипертония, хипотония Внезапна загуба на съзнание и припадък</p>
<p>Дихателни, торакални и медиастинални смущения Необичайни</p>	<p>Носна секреция</p>
<p>Стомашно-чревни смущения Разпространени Необичайни Редки</p>	<p>Гадене, диспепсия, диария Запек, сухота в устата Подуване на корема, отделяне на газове, болки от газове</p>
<p>Смущения на кожата и подкожните тъкани Много разпространени Разпространени Необичайни Редки</p>	<p>Екхимози, еритем Сърбеж Влажна и лепкава кожа, нощно изпотяване, увеличено потене Опадане на косата, кожен обрив</p>
<p>Мускулноскелетни, съединително-тъканни и костни смущения Разпространени Необичайни</p>	<p>Болка в ставите Болка в гърба, мускулни крампи</p>
<p>Бъбречни и пикочни смущения Разпространени Необичайни</p>	<p>Нарушения в честотата на уриниране, затруднено уриниране, дизурия, никтурия, олигурия Влошена честота на уриниране, задръжка на урина</p>
<p>Смущения на репродуктивната система и млечните жлези Разпространени Необичайни Редки</p>	<p>Чувствителност на млечните жлези, атрофия на тестисите, болка в тестисите, безплодие, хипертрофия на млечните жлези Гинекомастия, импотентност, смущения в тестисите Болка в млечните жлези</p>
<p>Общи смущения и реакция в мястото на инжектиране Много разпространени</p>	<p>Парене и парестезия в мястото на</p>



Разпространени	инжектиране
Необичайни	Умора, болка в мястото на инжектиране, натъртване на мястото на инжектиране, скованост, слабост
Кръвни и лимфни смущения	Сърбеж в мястото на инжектиране, летаргия, болка, треска
Разпространени	Хематологични промени
Лабораторни изследвания	
Разпространени	Увеличена креатининфосфокиназа в кръвта, удължено време на кръвосъсирване
Необичайни	Увеличена аланин аминотрансфераза, увеличени триглицериди в кръвта, удължено протромбиново време, увеличено тегло.

Съобщава се за други нежелани реакции, свързани с лечението с leuprorelin acetate, които включват импотентност, понижение на либидото /двете са фармакологични следствия на липсата на тестостерон/, периферни отоци, белодробна емболия, палпитации, миалгия, мускулна слабост, студени тръпки, диспнея, световъртеж, обрив, амнезия, зрителни смущения и кожна чувствителност. Рядко се съобщава за инфарктиране на предварително съществуващи хипофизни аденоми след прибавяне на GnRH агонисти независимо с краткотрайно или дълготрайно действие. Има също и редки доклади за тромбоцитопения и левкопения, както и за промени в глюкозния толеранс.

Локалните нежелани реакции, за които се съобщава след инжектиране с Eligard 22,5 mg, са типични за подобни продукти, инжектирани подкожно. Леко преходно парене/дразнене след инжектирането е много често. Парене, болка, натъртване след инжектиране са разпространени. Еритема и сърбеж са редки.

Таблица 2. Честота на локални нежелани реакции на брой инжекции

Парене	21,7%
Бодежи	5,7%
Болка	3,5%
Екхимози	1,7%
Еритема	0,9%
Сърбеж	0,4%

Обикновено тези локални нежелани реакции след подкожна инжекция са леки и краткотрайни.



Промяна на костната плътност

В медицинската литература се съобщава за намалена костна плътност при мъже с орхиектомия или такива, лекувани с GnRH агонисти. Може да се очаква, че при дългите периоди на лечение с Eligard 22,5 mg може да се увеличат признаците на остеопороза. Относно увеличения риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, виж 4.4.

Влошаване на признаците и симптомите на заболяването

Лечението с Eligard 22,5 mg може да изостри признаците и симптомите на заболяването в първите няколко седмици. Ако състояния като вертебрални метастази и/или обструкции на пикочните пътища или хематурия се утежняват, може да се появят неврологични проблеми (слабост и/или парестезия на долните крайници), или влошаване на симптомите на пикочните пътища.

4.9 Предозиране

Няма клиничен опит с ефекта от остро предозиране на Eligard 7.5 mg. В случай на предозиране пациентът трябва да се мониторира и да се приложи поддържащо лечение, ако е необходимо.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група – Аналози на гонадотропин–рилизинг хормон

АТС код : L02A E02

Leuprorelin acetate е синтетичен нонапептид, агонист на естествено срещания гонадотропин-рилизинг хормон /GnRH/, който при продължително приложение инхибира хипофизната секреция на гонадотропин и подтиска образуването на стероиди в тестисите. Този ефект е обратим след прекратяване на лечението с лекарствения продукт. Агонистът е по-мощен от естествения хормон.

Прилагането на leuprorelin acetate предизвиква начално увеличение на концентрацията на лутеинизиращия хормон в циркулацията/LH/ и на фоликуло-стимулиращия хормон /FSH/, което води до преходно увеличение на нивата на половите стероиди - тестостерон и дихидротестостерон при мъже. Продължителното прилагане на leuprorelin acetate предизвиква понижение на нивата на LH и FSH.

При мъжете тестостеронът се понижава под прага на кастриране /<50 ng/dl/. Това се получава 3 до 5 седмици след започване на лечението. Средната



концентрация на тестостерон на шестия месец е $10,1 \pm 0,7$ ng/dl, сравнима с тази след двустранна орхиектомия. Всички пациенти, получили пълната доза 22,5 mg leuprorelin в основното клинично проучване, достигат ниво на кастриране на 5-та седмица, при 99 % от тях то се достига на 28-ия ден. При по-голямата част от пациентите наблюдаваните нива на тестостерон са под 20 ng/dl, въпреки че още не е установена цялостната полза от тези ниски нива.

ПСА са се понижали с 98% след 6 месеца.

Продължителните изпитвания показват, че непрекъснатото лечение поддържа тестостерона под нивото на кастриране в продължение на 7 години и се предполага, че е неограничено във времето.

Размерите на тумора не са измервани директно по време на клиничните изпитания, но има индиректен благоприятен туморен отговор, тъй като средната концентрация на ПСА намалява с 98% под действието на Eligard 22,5 mg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

При пациенти с напреднал карцином на простатата средните серумни концентрации на leuprorelin след първата инжекция се повишават до 127 ng/ml след 4-6 часа /Cmax/. След едно първоначално увеличение при всяка инжекция (плато фазата е 3÷84 дни след всяка доза) серумните концентрации остават относително постоянни (0,2-2 ng/ml). Няма данни за акумулиране при повтарящи се инжекции.

Разпределение

Средният равновесен обем на разпределение на leuprorelin след интравенозно прилагане на болус на здрави доброволци мъже е 27 литра. Свързването с плазмените протеини ин-витро е в порядъка 43-49%.

Елиминиране

При здрави доброволци мъже интравенозно болусно приложен 1 mg leuprorelin acetate показва среден системен клирънс 8,34 l/h с терминално време на полуживот около 3 часа на базата на двукомпартиментен модел. Не са проведени изпитвания на екскретирането на Eligard 22,5 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните изпитвания на leuprorelin acetate показват очакваните ефекти върху репродуктивната система, като се имат предвид известните фармакологични ефекти. Leuprorelin acetate не проявява тератогенност.



При зайци се наблюдава ембриотоксичност/леталитет.

Изпитвания за карциногенност

Изпитванията за карциногенност са проведени при мишки и плъхове. При плъховете се наблюдава увеличение на хипофизните аденоми, което е дозозависимо след подкожно приложение на дози 0,6 до 4 mg/kg дневно. При мишките не са наблюдавани подобни ефекти.

Изпитвания за мутагенност

Leuprorelin acetate и Eligard 22,5 mg не са мутагенни в опити "ин-витро" и "ин-виво".

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Разтворител /спринцовка A/: Poly/DL-lactic-co-glycolic-acid/
Прах /спринцовка B/: N-Methylpyrrolidone

6.2 Несъвместимости – не съдържа.

Leuprorelin, който е поставен в спринцовка B, трябва да се смесва само с разтвора от спринцовка A и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

След първото отваряне на голямата външна обвивка прахът и разтворителят за инжекционен разтвор трябва незабавно да се разтворят и да се инжектират на пациента.

Химичната и физична стабилност на разтвора е 30 минути при 25°C. От микробиологична гледна точка веднага след разтварянето продуктът трябва да се приложи. Ако не се използва незабавно, за времето за съхранение и условията преди употреба отговаря потребителят.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник /2-8°C/ в оригиналната опаковка.



6.5 Данни за опаковката

Две предварително напълнени полипропиленови спринцовки, едната съдържаща прах /спринцовка В/, а другата съдържаща разтворител /спринцовка А/. Двете спринцовки образуват система за смесване. Спринцовка А е с край на буталото от термопластичен каучук и е затворена с полиетиленова или полипропиленова капачка. Краят на спринцовка А и двата края на буталото са от бромобутилов каучук.

Предлагат се следните опаковки :

- Един комплект, състоящ се от голяма външна алуминиева обвивка, съдържащ 2 алуминиеви опаковки, стерилна игла номер 20, 12,5 mm и силиконово пликче със сушител. Едната алуминиева опаковка съдържа една предварително напълнена полипропиленова спринцовка В и бутало, а другата – една предварително напълнена полипропиленова спринцовка А.
- 1 пакет, съдържащ в комплекта 2x2 предварително напълнени полипропиленови спринцовки /1 спринцовка А; 1 спринцовка В/

6.6 Указания за употреба и боравене

Двете стерилни предварително напълнени спринцовки трябва да се смесят непосредствено преди прилагането на подкожна инжекция на пациента. Процедурата по смесване е:

1. Оставете продукта да се затопли до стайна температура, отворете външната обвивка и поставете двете спринцовки А и В върху чиста работна повърхност.
2. След изваждането на спринцовки А и В отстранете допълнителната капачка и късото бутало от спринцовка В /лиофилизиран leuprorelin acetate /виж фиг.3/. Свържете по-дългото бутало със спринцовката В /виж фиг.4/.
3. Извадете капачките от спринцовка А и В и внимателно ги свържете чрез завинтване /фиг.5, 6 и 7/. Смесете добре разтвора, като го разклатите напред-назад между спринцовките 30 пъти, за да получите еднороден разтвор /фиг.8/. След пълното смесване разтворът придобива светло жълтокафяво до жълтокафяво оцветяване.
4. Съдържанието се прехвърля в спринцовка В. Спринцовките се разделят, като буталото на спринцовка А е напълно натиснато /фиг.9/.

Забележка: Малки въздушни мехурчета могат да останат в разтвора. Това е приемливо и не действа отрицателно върху образуването на депо след инжектирането. Прикрепете стерилна игла към спринцовка В.



5. Сега разтворът е готов за подкожно инжектиране.
6. Разтворът трябва да се инжектира веднага след смесването.
7. Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

7. Притежател на разрешението за употреба

Astellas Pharma GmbH
In Breitspiel 19
69126 Heidelberg
Тел : +49/0/ 6221 34 34 0
Факс : +49/0/ 6221 34 34 14

Производител на продукта, отговорен за освобождаване на партидите в ЕО:
MediGene AG
Lochamer Strasse 11
82152 Planegg/Martinsried

8. Регистрационен номер
9. Дата на първото разрешение/подновяване на разрешението
10. Дата на последна редакция

