

ELIGARD 45 mg (leuprorelin acetate)
Powder and solvent for solution for injection

Astellias

CTD Module 1.3.1
Product Information
SPC; Harmonized version November
2008

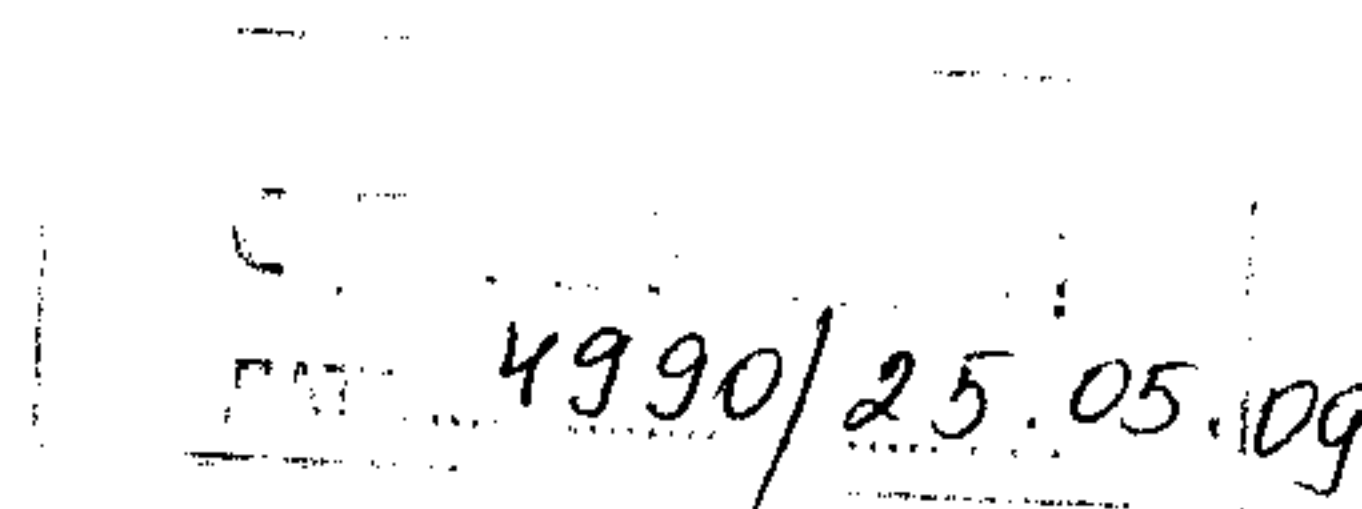
4990/25.05.09

КРАТКА ХАРКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ELIGARD 45 mg powder and solvent for solution for injection
ЕЛИГАРД 45 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с прах за инжекционен разтвор съдържа 45 mg леупрорелинов ацетат, еквивалентен на 41,7 mg леупрорелин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах (Спринцовка Б):

Предварително напълнена спринцовка с бял до почти бял прах.

Разтворител (Спринцовка А):

Предварително напълнена спринцовка с бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ELIGARD 45 mg е показан за лечение на напреднал хормонозависим рак на простатата.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка при възрастни мъже

ELIGARD 45 mg трябва да се прилага под ръководството на лекар специалист с наличен опит за проследяване отговора на лечението.

ELIGARD 45 mg се прилага като единична подкожна инжекция веднъж на 6 месеца. Инжектираният разтвор образува плътно депо и осигурява непрекъснато освобождаване на леупрорелинов ацетат в продължение на 6 месеца.

Като правило лечението на напреднал рак на простатата с ELIGARD 45 mg е продължително и не трябва да се прекратява при настъпване на ремисия или подобрение.

Отговорът към ELIGARD 45 mg трябва да се проследява по клиничните показатели и чрез измерване на серумните нива на ПСА (простатни специфични антигени). Клиничните изпитвания показват, че нивата на тестостерон се повишават през първите 3 дни на лечението при повечето пациенти без орхиектомия и след това намаляват под нивото на лечебна кастрация за 3-4 седмици. Веднъж достигнати, нивата на кастрация се поддържат, докато продължава лечението (< 1% тестостеронов пробив). Ако отговорът на пациента изглежда субоптимален, е препоръчително да се потвърди, че серумната концентрация на тестостерон е достигнала кастрационни нива или е задържана на тези нива.



Приложение

Съдържанието на двете предварително напълнени стерилни спринцовки трябва да бъде смесено непосредствено преди подкожното инжектиране на ELIGARD 45 mg.

За начина на смесване, вижте точка 6.6.

Въз основа на данните с опитни животни, трябва строго да се избягва интраартериално или интравенозно инжектиране.

Както и при другите лекарствени продукти, които се прилагат чрез подкожни инжекции, мястото на инжектиране трябва да се променя периодично.

Деца и подрастващи

Няма достатъчно опит при деца (под 18 години)(вижте и точка 4.3).

Адаптиране на дозата при специфични групи пациенти

Не са провеждани клинични изпитвания при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към леупрорелинов ацетат, към други агонисти на гонадо-рилизинг хормона (GnRH) или към някои от помощните вещества.

При пациенти, претърпели орхиектомия (както другите GnRH агонисти, ELIGARD 45 mg не предизвиква допълнително понижаване на серумния тестостерон след оперативно кастриране).

Като единствено лечение при пациенти с рак на простатата с притискане на гръбначния мозък или с данни за метастази в гръбначния стълб (вижте и точка 4.4)

ELIGARD 45 mg е противопоказан при жени и деца.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Леупрорелиновият ацетат, подобно на други GnRH агонисти, предизвиква преходно повишение на серумните концентрации на тестостерон, дихидротестостерон и кисела фосфатаза през първата седмица от лечението. Симптомите на пациентите могат да се влошат или да се появят нови симптоми като болки в костите, невропатия, хематурия или обструкция на изхода на уретерите или пикочния мехур (вижте точка 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 леупрорелин 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 хирургично кастриране, ELIGARD 45 mg не предизвиква допълнително понижаване на серумната концентрация на тестостерон при пациенти от мъжки пол.

При агонистите на GnRH се съобщава за случаи на уретерна обструкция и притискане на гръбначния мозък, което може да доведе до парализа с или без фатални усложнения. При притискане на гръбначния мозък или бъбречно увреждане, трябва да се започне стандартно лечение на тези усложнения.



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

Една част от пациентите може да са с тумори, нечувствителни на хормонална терапия. Това състояние се диагностицира по липсата на клинично подобрение, независимо от адекватното потискане на тестостерона и няма да се повлияе от по-нататъшното лечение с ELIGARD.

В медицинската литература се съобщава за намалена костна плътност при мъже, претърпели орхиектомия или такива лекувани с агонисти на GnRH (вижте точка 4.8). Лечението с антиандрогени значително повишава риска от фрактури, дължащи се на остеопороза. Данните по този въпрос са ограничени. Фрактури, дължащи се на остеопороза, се наблюдават при 5% от пациентите след 22 месеца лечение чрез фармакологично отнемане на андрогените и при 4% от пациентите след 5-10 години лечение. Рискът от фрактури, дължащи се на остеопороза, е по висок от риска от патологични фрактури. Освен продължителния недостиг на тестостерон, върху развитието на остеопороза влияние оказват също напредналата възраст, тютюнопушенето, косумацията на алкохол, затлъстяването и недостатъчните физически упражнения.

При постмаркетингови проучвания са докладвани редки случаи на хипофизарна апоплексия (клиничен синдром вследствие на инфаркт на хипофизната жлеза) след прилагане на агонисти на GnRH, с най-честа проява до 2 седмици след първата доза, а някои с проява през първия час. В тези случаи хипофизарната апоплексия е изразена като внезапно главоболие, повръщане, зрителни нарушения, офталмоплегия, променено душевно състояние и понякога сърдечно-съдов колапс. Необходима е незабавна медицинска реакция.

Предпазни мерки

Съобщава се за промени в глюкозния толеранс при някои пациенти, лекувани с агонисти на GnRH. Препоръчва се пациенти с диабет да се изследват по-често по време на лечението с ELIGARD 45 mg.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични изпитвания за лекарствени взаимодействия с ELIGARD 45 mg. Няма съобщения за взаимодействия на леупрорелиновия ацетат с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Неприложимо, тъй като ELIGARD 45 mg е противопоказан при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

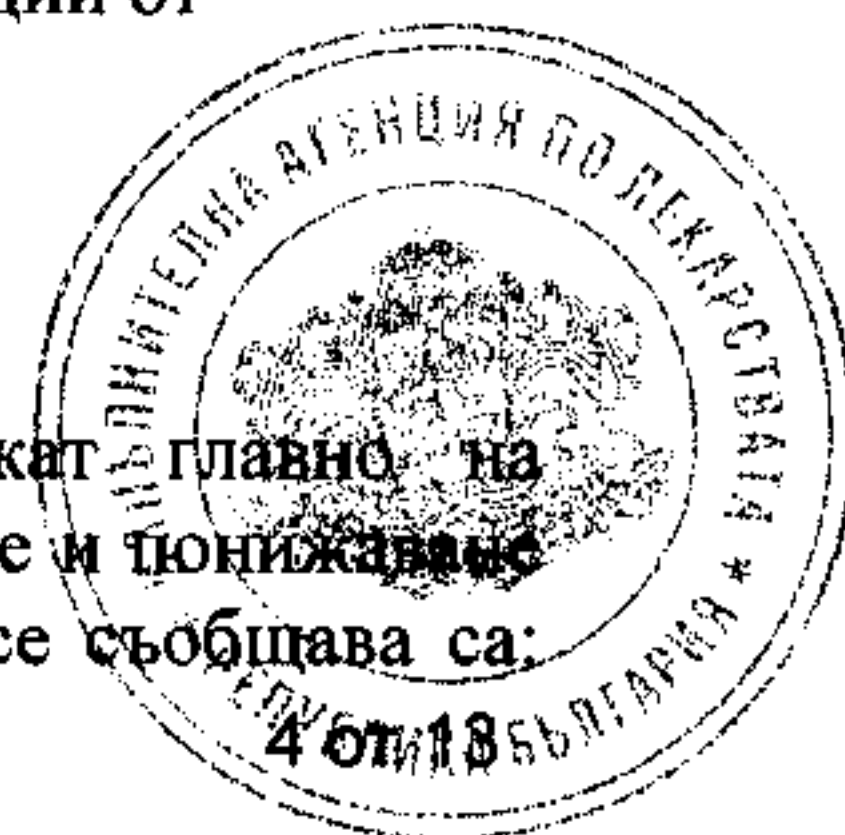
Не са провеждани изпитвания на ефектите на ELIGARD 45 mg върху способността за шофиране и работа с машини.

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена поради умора, замайване и зрителни смущения, които могат да бъдат проява на нежелани реакции от лечението или резултат от основното заболяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при ELIGARD се дължат главно на специфичното фармакологично действие на леупрорелин, а именно повишаване и понижаване на нивата на определени хормони. Най-честите нежелани реакции, за които се съобщава са:

Ноември 2008



горещи вълни, гадене и умора и преходно локално дразнене в мястото на инжектиране. Слаби или средни по сила горещи вълни се проявяват при приблизително 58 % от пациентите.

Следните нежелани реакции са съобщени по време на клиничните изпитвания с ELIGARD при пациенти с напреднал рак на простатата. Нежеланите реакции в зависимост от честотата им се класифицират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции при клинични изпитвания с Eligard

Инфекции и инфестации чести нечести	назофарингит инфекция на пикочните пътища, локална кожна инфекция
Нарушения на метаболизма и храненето нечести	влошаване на захарен диабет
Психични нарушения нечести	абнормни сънища, депресия, понижено либидо
Нарушения на нервната система нечести редки	замаяност, главоболие, безсъние, промени във вкуса, промени в обонянието, хипестезия абнормни неволеви движения
Съдови нарушения много чести нечести редки	горещи вълни хипертония, хипотония синкоп, колапс
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения нечести	ринорея, диспнея
Стомашно-чревни нарушения чести нечести редки	гадене, диария запек, сухота в устата, повръщане, диспепсия флатуленция, оригване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан много чести чести нечести редки	екхимози, еритема пруритус, нощно изпотяване влажна и лепкава кожа, повишено потоотделяне алопеция, кожен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан чести нечести	артралгия, болки в крайниците, миалгия болки в гърба, мускулни крампи
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища чести нечести	нарушения в честотата на уриниране, затруднено уриниране, дизурия, никтурия, олигоурия спазми на пикочния мехур, хематурия, влошена честота на уриниране, ретенция на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата чести нечести редки	чувствителност на гърдите, атрофия на тестисите, болка в тестисите, безплодие, хипертрофия на гърдите гинекомастия, импотентност, нарушения във функцията на тестисите болка в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	



Таблица 1: Нежелани реакции при клинични изпитвания с Eligard

много чести	умора, парене в мястото на инжектиране, парестезия в мястото на инжектиране
чести	неразположение, болка и натъртване в мястото на инжектиране, парене в мястото на инжектиране, скованост, слабост
нечести	пруритус в мястото на инжектиране, летаргия, болка, пирексия
редки	улцерирание в мястото на инжектиране
много редки	некроза в мястото на инжектиране
Нарушения на кръвта и лимфната система	
чести	хематологични промени
Изследвания	
чести	повишено ниво на ензима креатининфосфокиназа в кръвта, удължено време на кръвосъсирване
нечести	увеличена концентрация на ензима аланинаминотрансфераза, увеличени триглицериди в кръвта, удължено протромбиново време, увеличено тегло

Съобщени са и други нежелани реакции, свързани с лечението с леупрорелинов ацетат, които включват: периферни отоци, белодробен емболизъм, палпитации, мускулна слабост, студени тръпки, световъртеж, обрив, амнезия и зрителни смущения. Рядко се съобщава за инфарктиране на вече съществуваща хипофизна апоплексия след прибавяне на GnRH агонисти с дълготрайно или краткотрайно действие. Рядко се съобщава за тромбоцитопения и левкопения. Има съобщения за промени в глюкозния толеранс.

Локалните нежелани реакции, за които се съобщава след инжектиране на ELIGARD, са сходни на локалните нежелани реакции при подобни продукти, инжектирани подкожно.

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

Промени в костната плътност

В медицинската литература се съобщава за намалена костна плътност при мъже, претърпели орхиектомия или такива, лекувани с GnRH агонисти. При дългите периоди на лечение с леупрорелин може да се очаква увеличение на признаците на остеопороза. Относно повишения риск от фрактури, дължащи се на остеопороза, вижте точка 4.4.

Обостряне на признаците и симптомите на заболяването

Лечението с леупрорелин може да причини обостряне на признаците и симптомите на заболяването в първите няколко седмици. Ако състояния като вертебрални метастази и/или обструкция на пикочните пътища или хематурия се утежняват, може да се появят неврологични проблеми като слабост и/или парестезия на долните крайници или влошаване на уринарните симптоми.

4.9 Предозиране

ELIGARD 45 mg не предизвиква зависимост и съзнателното предозиране е нетипично. В клиничната практика не се съобщава за злоупотреби или предозиране с леупрорелин, но в случаи на приемане на по-високи дози се препоръчва мониториране и назначаване на симптоматично поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Ноември 2008



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналози на гонадотропин-рилизинг хормон
АТС код: L02A E02

Леупрорелиновият ацетат е синтетичен нонапептид, агонист на естествения гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH), който при продължително приложение инхибира хипофизната секреция на гонадотропин и подтиска стероидогенезата в тестисите. Този ефект е обратим след прекратяване на лечението с лекарствения продукт. Агонистът е по-могъщ от естествения хормон и времето за възстановяване на нивата на тестостерона може да варира при различните пациенти.

Прилагането на леупрорелинов ацетат предизвиква начално повишение на концентрацията на лутеинизиращия хормон (LH) и на фоликуло-стимулиращия хормон (FSH) в циркуляцията, което води до преходно повишение на нивата на половите стероиди – тестостерон и дихидротестостерон при мъже. Продължителното приложение на леупрорелинов ацетат предизвиква понижаване на нивата на LH и FSH. При мъжете нивото на тестостерона се понижават под прага на кастриране (≤ 50 ng/dl). Това се получава 3 до 4 седмици след началото на лечението. Средната концентрация на тестостерон на шестия месец е $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, сравнима с тази след двустранна орхиектомия. Всички пациенти, освен един, получили пълната доза от 45 mg леупрорелин в основното клинично проучване, достигат ниво на кастриране на 4-та седмица. 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. Нивата на ПСА се понижават с 97% за 6 месеца.

Дългосрочните проучвания показват, че продължаването на лечението поддържа тестостерона под нивото на кастриране в продължение на седем години и се предполага, че е неограничено във времето.

Размерите на тумора не са измервани директно по време на клиничните изпитвания, но има индиректен благоприятен отговор от страна на тумора, тъй като средната концентрация на ПСА намалява с 97% под действието на ELIGARD 45 mg.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: При пациенти с напреднал рак на простатата средните серумни концентрации на леупрорелин след първата инжекция се повишават до 82 ng/ml на 4,4 час (C_{max}) след инжектирането. След първоначалното повишение при всяка инжекция (плато фаза 3-168 дни след всяка доза), серумните концентрации остават относително постоянни (0,2 – 2 ng/ml). Няма данни за акумулиране при многократно дозиране.

Разпределение: Средният стационарен обем на разпределение на леупрорелин след интравенозно прилагане на болус на здрави мъже доброволци е 27 литра. Свързването с плазмените протеини *in vitro* е в порядъка на 43%-49%.

Елиминиране: При здрави мъже доброволци 1 mg болус леупрорелинов ацетат, приложен интравенозно показва среден системен клирънс 8,34 l/h с терминално време на полуживот 3 часа, базирано на двукомпартиментен модел.

Не са провеждани изпитвания на екскрецията на ELIGARD.

Не са провеждани проучвания на метаболизма с ELIGARD.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните изпитвания на леупрорелинов ацетат показват и при двата пола очакваните ефекти върху репродуктивната система, като се имат предвид известните фармакологични ефекти. Установено е, че тези ефекти са обратими след прекъсване на лечението и след подходящ период на възстановяване. Леупрорелиновият ацетат не проявява тератогенни свойства. При зайци се наблюдава ембриотоксичност/леталитет във връзка с фармакологичните ефекти на леупрорелиновия ацетат върху репродуктивната система.

Изпитвания за карциногенност са провеждани върху мишки и плъхове за период от над 24 месеца. При плъхове след подкожно приложение на дози 0,6 до 4 mg/kg/дневно се наблюдава дозозависимо увеличение на хипофизна апоплексия. Такива ефекти не са наблюдавани при мишки.

Леупрорелиновият ацетат и съдържащия го продукт ELIGARD 7.5 mg за едномесечна употреба не са показали мутагенност при опити "in vitro" и "in-vivo".

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Разтворител (спринцовка А): Поли (DL-млечна-ко-гликолова киселина) (85:15)
N-метилпиролидон

Прах (Спринцовка Б): Няма

6.2 Несъвместимости

Леупрорелин, съдържащ се в Спринцовка Б трябва да се смесва само с разтворителя от Спринцовка А и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

След първото отваряне на една от вложките или на голямата външна алуминиева торбичка прахът и разтворителят за инжекционен разтвор трябва незабавно да се смесят и приложат на пациента.

След смесване: да се използва незабавно, защото вискозитетът на разтвора се увеличава с времето.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

Две предварително напълнени полипропиленови спринцовки, едната съдържаща прах (Спринцовка Б), а другата съдържаща разтворител (Спринцовка А). Заедно двете спринцовки образуват система за смесване.



Спринцовка А е с край на буталото от термoplastична гума и е затворена с полиетиленова или полипропиленова капачка Луер-Лок. Краят на спринцовката и двата края на буталото на Спринцовка Б са от бромобутилов каучук.

Предлагат се следните големини опаковки:

- Комплект, състоящ се от голямо външно алуминиево фолио, съдържащо две торбички от алуминиево фолио, стерилна игла 18-ти размер и торбичка със сушител. Едната торбичка съдържа една предварително напълнена полипропиленова Спринцовка А и голямо бутало за Спринцовка Б. Другата торбичка съдържа една предварително напълнена полипропиленова Спринцовка Б.
- Комплект, състоящ се от две термоформовани вложки в картонена кутия. Едната вложка съдържа една предварително напълнена полипропиленова Спринцовка А, голямо бутало за Спринцовка Б и торбичка със сушител. Другата вложка съдържа една предварително напълнена полипропиленова Спринцовка Б, стерилна игла 18-ти размер и торбичка със сушител.
- Пакет, съдържащ в комплекта 2 x 2 предварително напълнени полипропиленови спринцовки (1 x спринцовка А; 1 x Спринцовка Б).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



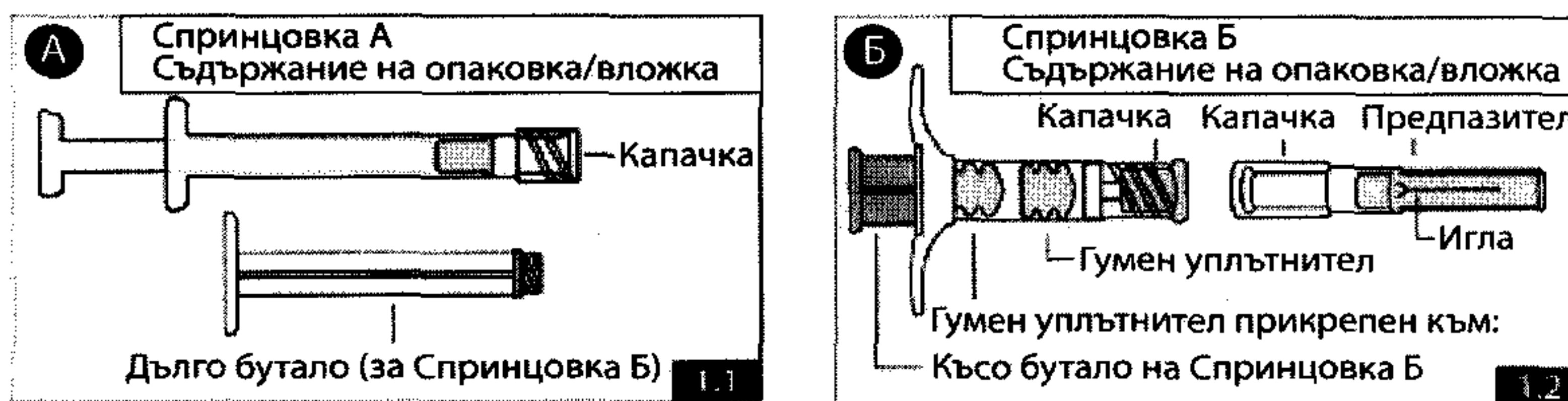
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Оставете продукта да достигне стайна температура.

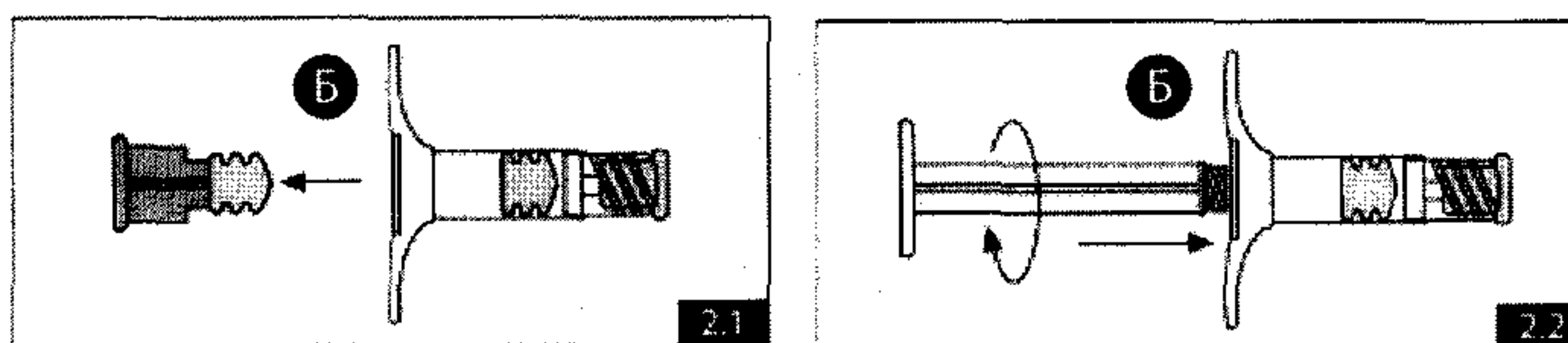
Първо подгответе пациента за инжектиране и след това пригответе лекарствения продукт според инструкциите по-долу.

1. Отворете външната торбичка или вложката (разкъсайте фолиото от ъгъла, в който има малко мехурче) и изпразнете съдържанието върху чиста повърхност (две торбички или вложки, съдържащи Спринцовка А (фигура 1.1) и Спринцовка Б (фигура 1.2)). Изхвърлете торбичката със сушителя.

ЗАБЕЛЕЖКА: Снимките на спринцовките и иглата не показват реалните им размери.

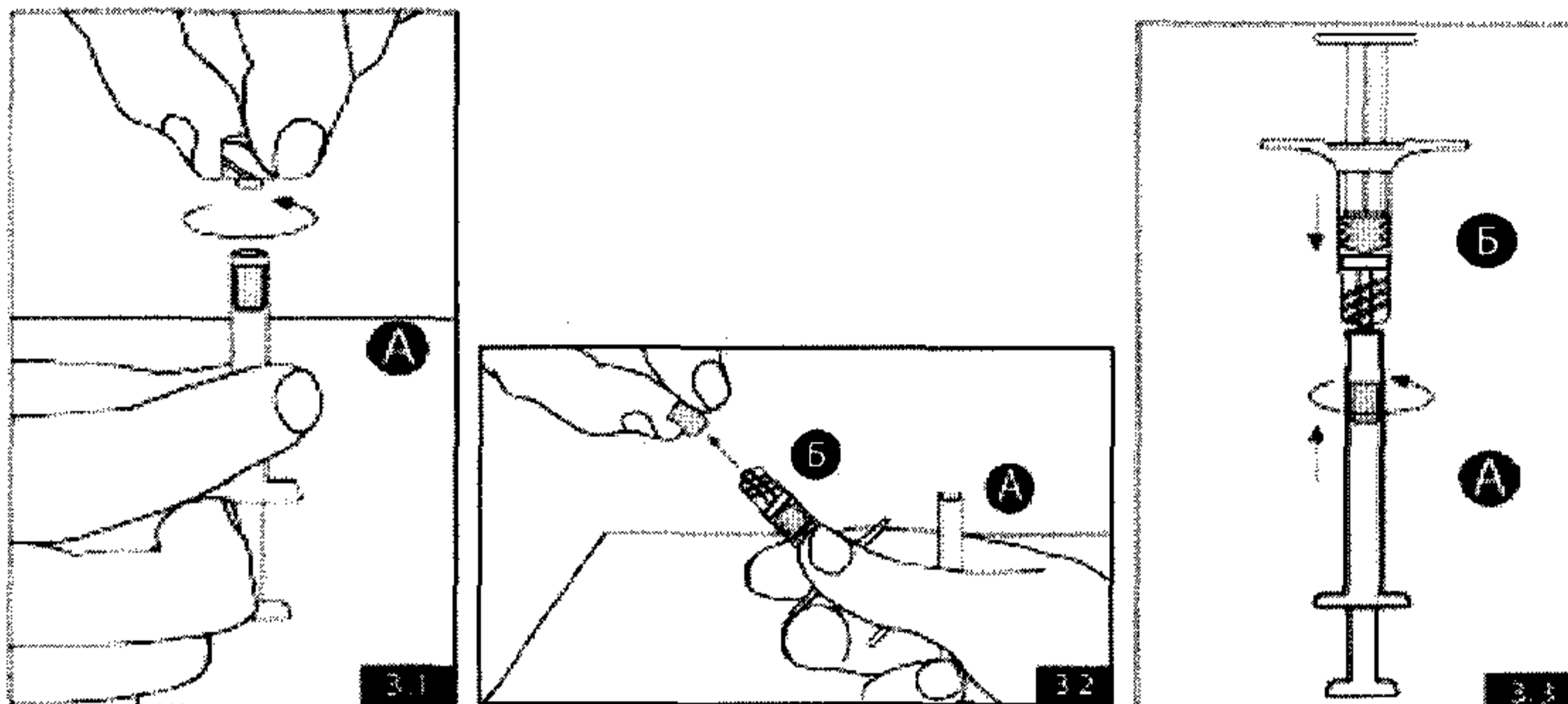


2. Отстранете синьото, късо бутало (не отвивайте) и гумения уплътнител от спринцовка Б (фигура 2.1) и ги изхвърлете. Внимателно завийте по-дългото бяло бутало към оставащия в Спринцовка Б сив уплътнител (фигура 2.2).



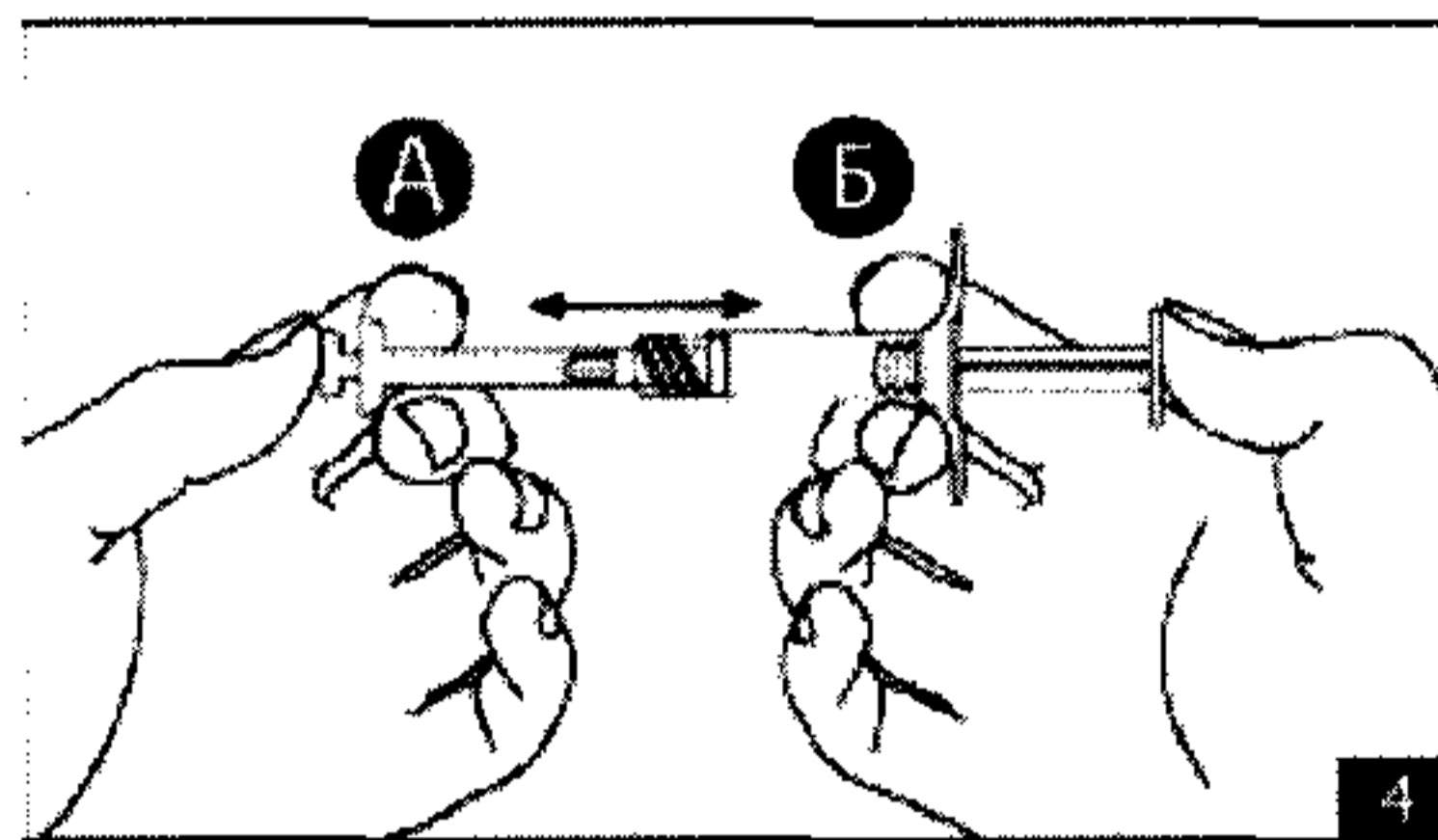
3. Задръжте Спринцовка А във **вертикално** положение, за да няма изтичане на течност и отвийте прозрачната капачка на Спринцовка А (фигура 3.1). Отстранете сивата гумена капачка от Спринцовка Б (фигура 3.2). Съединете двете спринцовки като ги вкарате една в друга и ги завийте докрай (фигура 3.3). **Не затягвайте прекалено.** Основата на иглата няма да се завие достатъчно добре, ако има изтичане на течност..



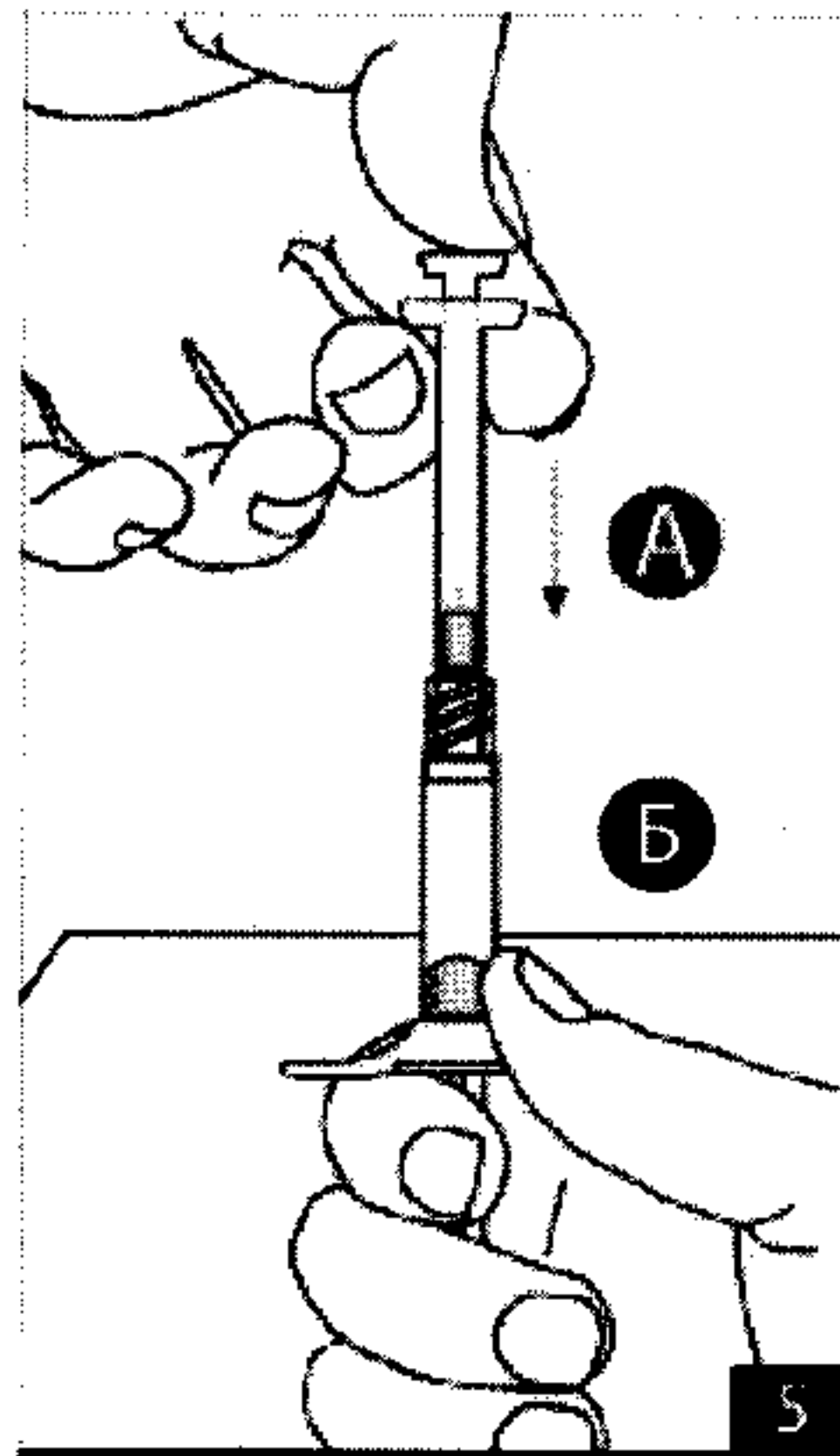


4. Инжектирайте течното съдържимо от Спринцовка А в Спринцовка Б, съдържаща леупрорелинов ацетат. Смесете добре до получаване на еднороден разтвор чрез внимателно избутване напред и назад на съдържанието на двете спринцовки (приблизително 60 пъти), като държите спринцовките в хоризонтално положение (фигура 4). Не огъвайте системата от спринцовки. След пълно смесване вискозният разтвор придобива безцветно до бледо жълто оцветяване (може да има бели до бледо жълти нюанси).

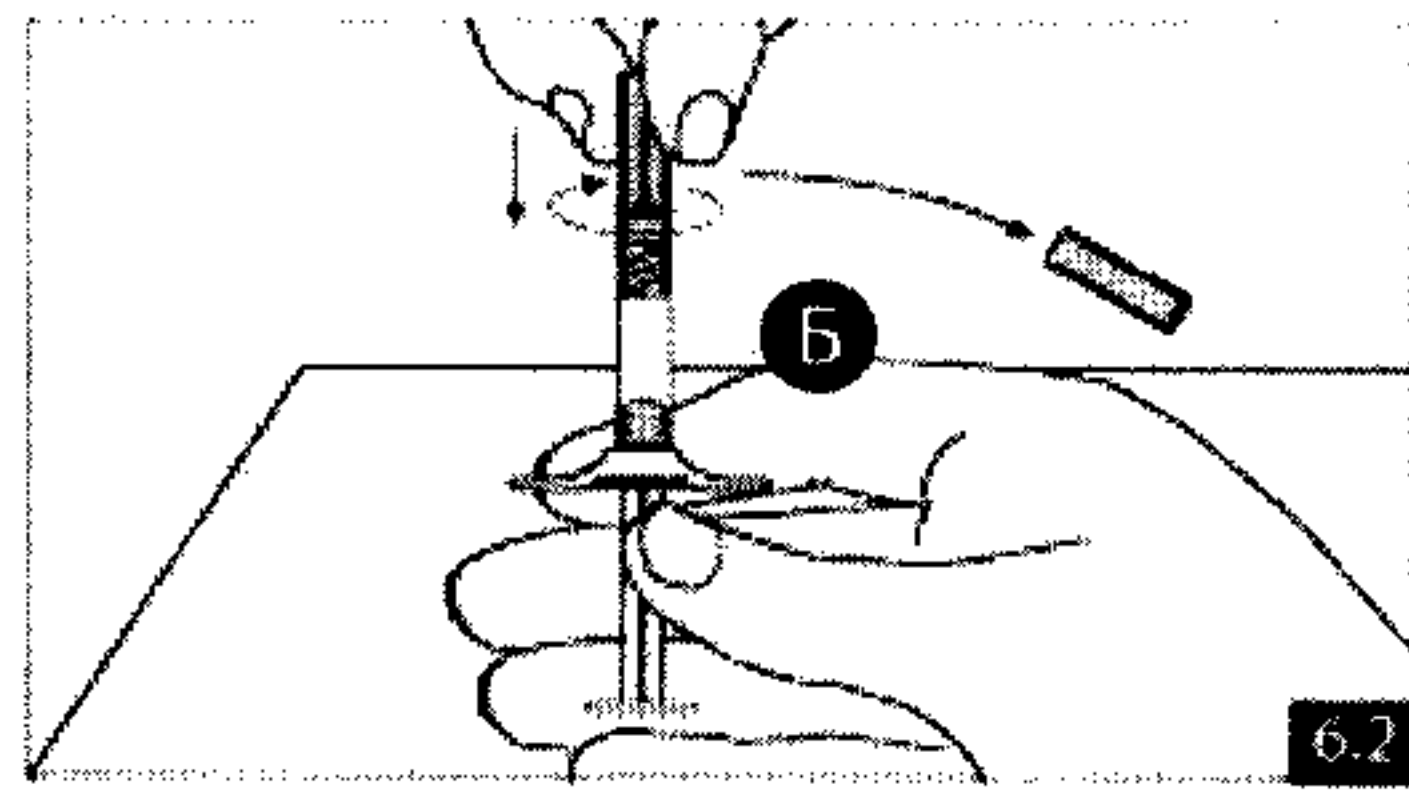
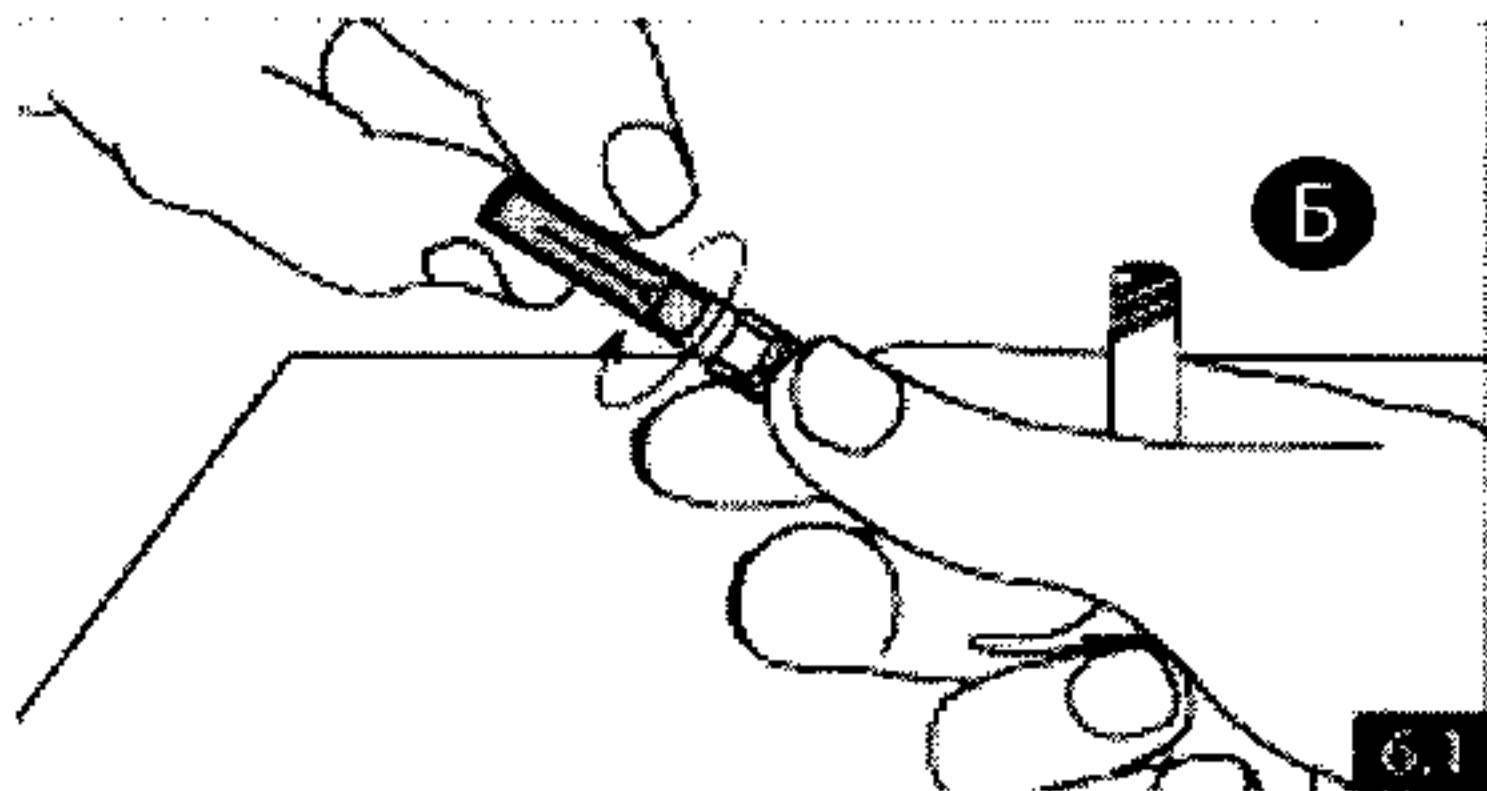
ЗАБЕЛЕЖКА: Лекарствения продукт трябва да се смеси според указанията; разклащане на продукта НЯМА ДА осигури адекватното му смесване.



5. Задръжете спринцовките във вертикално положение, като Спринцовка Б е отдолу. Спринцовките трябва да останат здраво прикрепени една към друга. Прехвърлете цялото количество от смесения продукт в Спринцовка Б (къса, широка спринцовка) чрез притискане на буталото на Спринцовка А и бавно изтегляне на буталото на Спринцовка Б. Отделете Спринцовка А като продължавате да натискате буталото и (фигура 5). Убедете се, че няма изтичане на продукта, в противен случай иглата няма да се завие достатъчно добре.
ЗАБЕЛЕЖКА: Малки въздушни мехурчета остават в разтвора и това е приемливо.



6. Задръжете Спринцовка Б изправена нагоре. С винтообразни движения отстранете капачката от главата на стерилната игла (фигура 6.1). С леко притискане прикрепете иглата към Спринцовка Б (фигура 6.2) и завивайте, докато я прикрепите здраво. **Не затягайте прекалено.** Отстранете предпазителя на иглата непосредствено преди инжектиране.



7. След смесване: да се използва незабавно, защото вискозитетът на разтвора се увеличава с времето. **Само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.**

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.
Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
Холандия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070097

Ноември 2008



9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

09.10.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03.2009

