

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ELIGARD 7,5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka s práškem pro injekční roztok obsahuje leuprorelini acetat 7,5 mg, což odpovídá leuprorelinum 6,96 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek (stříkačka B):

Předplněná stříkačka obsahující bílý až téměř bílý prášek.

Rozpouštědlo (stříkačka A):

Předplněná stříkačka obsahující čirý, bezbarvý až bledě žlutý/hnědý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

ELIGARD 7,5 mg je indikován k léčbě pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty a k léčbě vysoce rizikového, lokalizovaného a lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty v kombinaci s radioterapií.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí muži*

ELIGARD 7,5 mg má být podáván pod dohledem lékaře s odbornými znalostmi potřebnými pro sledování odpovědi na léčbu.

ELIGARD 7,5 mg je podáván jako jednorázová podkožní injekce jednou za měsíc. Injektovaný roztok vytvoří depo léčiva, které průběžně uvolňuje leuprorelin-acetát po dobu 1 měsíce.

Léčba pokročilého karcinomu prostaty přípravkem ELIGARD 7,5 mg je v zásadě dlouhodobá. Terapie se nemá přerušovat, dojde-li k remisi nebo zlepšení.

ELIGARD 7,5 mg má být používán jako neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie v kombinaci s radioterapií u vysoce rizikového, lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

Odezva na ELIGARD 7,5 mg se musí sledovat pomocí klinických parametrů a měřením hladin prostatického specifického antigenu (PSA) v séru. Klinické studie ukázaly, že se hladina testosteronu u většiny nekastrovaných pacientů během prvních 3 dnů zvýšila a poté se během 3–4 týdnů snížila pod kastrální úroveň. Po dosažení této hladiny se kastrální úroveň udržovala po celou dobu trvání terapie (<1,0 % výkyvů v hladině testosteronu). Pokud není odezva pacienta zcela optimální, je vhodné ověřit, zda hladiny testosteronu v séru dosáhly kastrální úrovně a setrvávají na ní. Vzhledem k tomu, že v důsledku nesprávné přípravy, rekonstituce nebo podávání přípravku může dojít k nedostatečnému klinickému účinku, musí být v případě nesprávného zacházení nebo podezření na ně vyhodnoceny hladiny testosteronu (viz bod 4.4).

U pacientů s metastatickým kastrálně rezistentním karcinomem prostaty léčených agonisty GnRH, jako je leuprorelin, u kterých nebyla provedena chirurgická kastrace, a jsou způsobilí pro léčbu inhibitory androgenní biosyntézy nebo inhibitory androgenních receptorů, lze pokračovat v léčbě agonisty GnRH.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku ELIGARD 7,5 mg u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena (viz též bod 4.3).

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

Nebyly provedeny žádné klinické studie s pacienty s poruchou funkce jater nebo ledvin.

#### Způsob podání

ELIGARD 7,5 mg musí být připravován, rekonstituován a podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou seznámeni s těmito postupy. Návod na rekonstituci přípravku před podáním viz bod 6.6. Pokud není přípravek připraven správně, nemá být podáván.

Obsah dvou předplněných sterilních injekčních stříkaček se musí smísit bezprostředně před subkutánní aplikací přípravku ELIGARD 7,5 mg.

Na základě údajů ze zkoušek na zvířatech je naprosto nezbytné se vyvarovat intraarteriální nebo intravenózní aplikace.

Stejně jako u jiných léčivých přípravků podávaných subkutánně má být místo vpichu pravidelně obměňováno.

### **4.3 Kontraindikace**

ELIGARD 7,5 mg je kontraindikován u žen a pediatrických pacientů.

Hypersenzitivita na leuprorelin-acetát, jiné agonisty GnRH nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů po orchiektomii (v případě chirurgické kastrace nemá ELIGARD 7,5 mg, stejně jako ostatní agonisté GnRH, za následek další snížení testosteronu v séru).

Podávání přípravku v monoterapii u pacientů s karcinomem prostaty a současně s kompresí míchy nebo prokázanými míšními metastázami (též viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Správná rekonstituce: V důsledku nesprávné rekonstituce přípravku může dojít k nedostatečnému klinickému účinku. Popis postupu přípravy a podávání přípravku a vyhodnocení hladin testosteronu v případě nesprávného zacházení nebo podezření na ně, viz body 4.2 a 6.6.

Androgen deprivační léčba může prodlužovat QT interval:

Před zahájením léčby přípravkem ELIGARD 7,5 mg má lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika *Torsade de pointes*, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární onemocnění: V souvislosti s používáním agonistů GnRH u mužů bylo hlášeno zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti a cévní mozkové příhody. Na základě hlášené míry pravděpodobnosti se riziko zdá nízké a má být při stanovení léčby pacientů s karcinomem prostaty pečlivě vyhodnoceno společně s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Pacienti, kteří jsou léčeni agonisty GnRH, mají být monitorováni s ohledem na příznaky a známky rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a léčeni podle současné klinické praxe.

Přechodné zvýšení hladiny testosteronu: Leuprorelin-acetát, stejně jako ostatní agonisté GnRH, způsobuje během prvních týdnů léčby přechodné zvýšení koncentrací testosteronu, dihydrotestosteronu a kyselých fosfatázy v séru. Pacienti mohou pozorovat zhoršení subjektivních příznaků nebo výskyt nových příznaků, včetně bolestí v kostech, neuropatie, hematurie nebo obstrukce močových cest nebo močového měchýře (viz bod 4.8). Tyto příznaky obvykle v průběhu terapie ustupují.

Je třeba zvážit doplňkové podání vhodného antiandrogenu, a to 3 dny před zahájením léčby leuprorelinem a dále v průběhu prvních 2 až 3 týdnů léčby. Bylo prokázáno, že toto opatření chrání před následky počátečního zvýšení sérové hladiny testosteronu.

Podávání přípravku ELIGARD 7,5 mg po chirurgické kastraci již nevede k dalšímu snížení hladin testosteronu v séru u mužů.

Denzita kostí: U mužů po kastraci nebo u mužů, kteří byli léčeni agonisty GnRH (viz bod 4.8), bylo v literatuře popsáno řídnutí kostí.

Terapie antiandrogeny významně zvyšuje riziko fraktur z důvodu osteoporózy. K tomuto problému existuje zatím málo informací. Fraktury z důvodu osteoporózy byly pozorovány u 5 % pacientů po 22 měsících farmakologické, androgen deprivační léčby a u 4 % pacientů po 5 až 10 letech této léčby. Riziko fraktur z důvodu osteoporózy je obecně vyšší než riziko patologických fraktur. Na rozvoji osteoporózy se kromě dlouhodobého deficitu testosteronu mohou podílet také vyšší věk, kouření a požívání alkoholických nápojů, obezita a nedostatek pohybu.

Hypofyzární apoplexie: Během postmarketingového sledování byly po podání GnRH agonistů zaznamenány vzácné případy hypofyzární apoplexie (klinický syndrom související s infarktem hypofýzy). Většina příznaků se objevila během 2 týdnů po podání první dávky, některé během první hodiny. V těchto případech se hypofyzární apoplexie projevila náhlou bolestí hlavy, zvracením, změnami vidění, oftalmoplegií, změnami psychického stavu a někdy kardiovaskulárním kolapsem. Stav vyžaduje okamžitý lékařský zásah.

Hyperglykemie a diabetes: Hyperglykemie a zvýšené riziko vzniku diabetu byly hlášeny u mužů, kterým jsou podávány agonisté GnRH. Hyperglykemie může znamenat rozvoj diabetu mellitu nebo zhoršení kontroly glykemie u pacientů s diabetem. U pacientů, kterým jsou pravidelně podávány agonisté GnRH, mají být pravidelně měřeny hladiny glukózy a/nebo glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) v krvi a má se postupovat podle současné praxe při léčbě hyperglykemie nebo diabetu.

Křeče: Výskyt křečí byl pozorován z postmarketingových hlášení u pacientů léčených leuprorelin-acetátem a u kterých se v minulosti vyskytovaly i nevyskytovaly predispoziční faktory. Při výskytu křečí je třeba se řídit relevantními doporučeními současné klinické praxe.

Ostatní příhody: Při podávání agonistů GnRH byly hlášeny případy obstrukce močových cest a komprese míchy, které se mohou podílet na paralýze s fatálními komplikacemi nebo bez nich. Pokud dojde ke vzniku komprese míchy nebo poruchy funkce ledvin, je nutno zahájit standardní léčbu těchto komplikací.

Pacienti s vertebrálními nebo mozkovými metastázami a pacienti s obstrukcí močových cest musí být během prvních týdnů léčby pozorně sledováni.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro ELIGARD 7,5 mg nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie lékových interakcí. Nejsou rovněž k dispozici žádné zprávy o jakýchkoli interakcích leuprorelin-acetátu s jinými léčivými přípravky.

Protože androgen deprivace může prodlužovat QT interval, má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem ELIGARD 7,5 mg s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat *Torsade de pointes*, jako antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Neuplatňuje se vzhledem k tomu, že ELIGARD 7,5 mg je u žen kontraindikován.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků přípravku ELIGARD 7,5 mg na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být ovlivněna v důsledku únavy, závratí a poruch vidění jako možných nežádoucích účinků léčby nebo projevů základního onemocnění.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u přípravku ELIGARD 7,5 mg se týkají zejména specifické farmakologické aktivity leuprorelin-acetátu, jmenovitě zvyšování a snižování hladin určitých hormonů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou návaly horka, nauzea, malátnost a únava a přechodné místní podráždění v místě vpichu. Mírné nebo středně silné návaly horka se vyskytují u 58 % pacientů.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií s přípravkem ELIGARD 7,5 mg u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Tyto nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti výskytu jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Infekce a infestace</b> časté méně časté	nazofaryngitida infekce močových cest, lokální kožní infekce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b> méně časté	zhoršení diabetes mellitus
<b>Psychiatrické poruchy</b> méně časté	neobvyklé sny, deprese, snížení libida
<b>Poruchy nervového systému</b> méně časté  vzácné	závratě, bolest hlavy, hypestezie, nespavost, poruchy chuti a čichu, vertigo abnormální bezděčné pohyby
<b>Srdeční poruchy</b> není známo	prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky v klinických studiích s přípravkem ELIGARD**

<b>Cévní poruchy</b> velmi časté méně časté vzácné	návaly horka hypertenze, hypotenze synkopa, kolaps
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b> méně časté není známo	výtok z nosu, dušnost intersticiální plicní onemocnění
<b>Gastrointestinální poruchy</b> časté méně časté vzácné	nauzea, průjem, gastroenteritida/kolitida zácpa, sucho v ústech, dyspepsie, zvracení nadýmání, říhání
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b> velmi časté časté méně časté vzácné	ekchymózy, erytém pruritus, noční pocení lepkavost kůže, nadměrné pocení alopecie, kožní výsevy
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> časté méně časté	artralgie, bolest končetin, myalgie, třesavky, slabost bolest zad, svalové křeče
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b> časté  méně časté	snížená frekvence močení, obtíže při močení, dysurie, nykturie, oligurie spasmus měchýře, hematurie, časté nucení na močení, retence moči
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b> časté  méně časté vzácné	zvýšená citlivost prsů, atrofie varlat, bolest varlat, neplodnost, hypertrofie prsů, erektilní dysfunkce, zmenšení velikosti penisu gynekomastie, impotence, poruchy varlat bolest prsů
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> velmi časté časté  méně časté  vzácné velmi vzácné	únavy, pálení a mravenčení v místě vpichu malátnost, bolest a zhmožděniny v místě vpichu, štípání v místě vpichu svědění místa vpichu, indurace místa vpichu, netečnost, bolest, pyrexie ulcerace místa vpichu nekróza místa vpichu
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> časté	hematologické změny, anemie
<b>Vyšetření</b> časté  méně časté	zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi, prodloužený čas koagulace zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšená hladina triglyceridů v krvi, prodloužený protrombinový čas, zvýšení tělesné hmotnosti

K dalším nežádoucím účinkům všeobecně hlášeným při terapii leuprorelin-acetátem patří periferní otok, plicní embolie, palpitace, myalgie, svalová slabost, změny kožního cití, zimnice, vyrážka, amnézie a poruchy vidění. U dlouhodobého užívání přípravků této skupiny byla pozorována muskulární atrofie. Po podání krátkodobě i dlouhodobě působících agonistů GnRH byl vzácně zaznamenán infarkt v místě hypofyzární apoplexie. Vzácně byly hlášeny případy trombocytopenie a leukopenie. Byly popsány změny glukózové tolerance.

Po podání analogů agonistů GnRH byly hlášeny křeče (viz bod 4.4).

Lokální nežádoucí příhody po injekci přípravku ELIGARD 7,5 mg jsou podobné lokálním nežádoucím příhodám vyskytujícím se u podobných subkutánně podávaných přípravků.

Obecně lze říci, že tyto lokální nežádoucí účinky vzniklé po podkožní injekci jsou mírné a mají krátké trvání.

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce byly hlášeny vzácně po podání analogů agonistů GnRH.

#### Změny v hustotě kostí

O snížené hustotě kostí bylo v lékařské literatuře referováno v případě mužů, kteří podstoupili kastraci nebo byli léčeni analogy GnRH. Lze předpokládat, že dlouhodobá léčba leuprorelinem může vykazovat nárůst příznaků osteoporózy. Podrobnosti ke zvýšenému riziku zlomenin z osteoporózy (viz bod 4.4).

#### Zhoršení příznaků a projevů onemocnění

Léčba leuprorelin-acetátem může způsobit zhoršení příznaků a projevů onemocnění během prvních několika týdnů. Pokud dojde ke zhoršení podmínek jako např. vertebrálních metastáz a/nebo obstrukce močových cest nebo hematurie, mohou nastat neurologické obtíže, jako je slabost a/nebo parestezie dolních končetin nebo zhoršení příznaků týkajících se močových cest.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## **4.9 Předávkování**

ELIGARD 7,5 mg nemá potenciál k abúzu a náhodné předávkování je nepravděpodobné. V klinické praxi nebyly zaznamenány žádné případy abúzu nebo předávkování leuprorelin-acetátem. Pokud k nadměrné expozici přípravku dojde, doporučuje se sledování pacienta a podpůrná symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analogy gonadotropin-releasing hormonu

ATC kód: L02A E02

Leuprorelin-acetát je syntetický nonapeptidový agonista přirozeně se vyskytujícího gonadoliberinu (GnRH), který, pokud se podává trvale, inhibuje hypofyzární sekreci gonadotropinu a potlačuje tvorbu steroidů ve varlatech u mužů. Tento účinek je po přerušení terapie reverzibilní. Agonista je nicméně

účinnější než přirozený hormon a doba do návratu hladiny testosteronu na původní hodnotu se může u jednotlivých pacientů lišit.

Podávání leuprorelin-acetátu má za následek počáteční zvýšení hladin cirkulujícího luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH), což vede k přechodnému zvýšení hladin gonadálních steroidů, testosteronu a dihydrotestosteronu u mužů. Trvalé podávání leuprorelin-acetátu vede ke snížení hladin LH a FSH. U mužů se hladina testosteronu snižuje pod úroveň kastračního prahu ( $\leq 50$  ng/dl). K těmto poklesům dochází během tří až pěti týdnů po zahájení léčby. Průměrné hladiny testosteronu po šesti měsících jsou  $6,1 (\pm 0,4)$  ng/dL, což je srovnatelné s hladinami po oboustranné kastraci. Všichni pacienti v pivotní klinické studii dosáhli kastračních hladin do 6 týdnů; 94 % do 28. dne a 98 % do 35. dne. U velké většiny pacientů byly pozorovány hodnoty testosteronu pod 20 ng/dl, ačkoliv plný pozitivní dopad těchto nízkých hladin se ještě neprojevil. Hladiny PSA po šesti měsících poklesly o 94 %.

Dlouhodobé studie ukázaly, že pokračování terapie udržuje hladinu testosteronu pod kastračním prahem po dobu až sedmi let a pravděpodobně již navždy.

V průběhu klinického zkoušení nebyla přímo měřena velikost tumoru, při léčbě přípravkem ELIGARD 7,5 mg však byla pozorována příznivá odezva ve smyslu snížení průměrné hladiny PSA o 94 %.

Ve fázi III randomizované klinické studie, které se zúčastnilo 970 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (hlavně pacienti T2c-T4 a někteří T1c až T2b s onemocněním regionálních lymfatických uzlin), ze kterých bylo 483 zařazeno do skupiny s krátkodobou androgenní supresí (6 měsíců) v kombinaci s radioterapií a 487 do skupiny s dlouhodobou terapií (3 roky), byla při non-inferiorní analýze porovnávána krátkodobá a dlouhodobá konkomitantní a adjuvantní hormonální léčba GnRH agonisty (triptorelinem nebo goserelinem). Celková 5letá mortalita byla 19 % ve skupině s krátkodobou léčbou a 15,2 % s dlouhodobou léčbou. Zaznamenaný poměr rizik 1,42 s horním jednostranným 95,71% CI 1,79 nebo dvoustranným 95,71% CI 1,09; 1,85 ( $p = 0,65$  pro průkaz non-inferiority) demonstruje, že kombinace radioterapie s 6měsíční androgen deprivační terapií vede k horšímu přežití ve srovnání s radioterapií spolu s 3letou androgen deprivační terapií. Celkové 5leté přežití ve skupině s dlouhodobou a krátkodobou léčbou dosahuje 84,8 % a 81,0 %. Celková kvalita života při použití QLQ-C30 se statisticky významně neliší mezi těmito dvěma skupinami ( $P=0,37$ ). Ve výsledcích převládají data populace pacientů s lokálně pokročilým nádorem.

Důkazy pro indikaci vysoce rizikového, lokalizovaného karcinomu prostaty vycházejí z publikovaných studií radioterapie v kombinaci s analogy GnRH, včetně leuprorelin-acetátu. Byla analyzována data z pěti publikovaných klinických studií (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, a D'Amico et al., JAMA, 2004), která všechna demonstrují přínos kombinace analogů GnRH s radioterapií. Jednoznačné rozlišení cílové populace pro indikaci lokálně pokročilého karcinomu prostaty a vysoce rizikového, lokalizovaného karcinomu prostaty nebylo v publikovaných studiích možné.

Klinická data ukazují, že radioterapie s následnou 3letou androgen deprivační léčbou je vhodnější než radioterapie s následnou 6měsíční androgen deprivační terapií. Doporučená délka androgen deprivační terapie v léčebných doporučeních pro pacienty klinického stadia T3–T4, kteří podstupují radioterapii, je 2 – 3 roky.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

**Absorpce:** U pacientů s pokročilým karcinomem prostaty po počáteční injekci prudce vzrostou průměrné koncentrace leuprorelinu v séru na 25,3 ng/ml 4 – 8 hod ( $C_{max}$ ) po injekci. Po počátečním zvýšení koncentrace v séru po každé injekci (fáze plató 2 – 28 dnů po každé dávce) zůstávají koncentrace v séru relativně konstantní (0,28 – 1,67 ng/ml). Neexistují žádné známky akumulace po opakovaném podávání.

**Distribuce:** Střední ustálený distribuční objem leuprorelinu po podání intravenózního bolusu zdravým mužským dobrovolníkům byl 27 litrů. Míra vazby na lidské plazmatické proteiny *in vitro* se pohybovala od 43 % do 49 %.

**Eliminace:** U zdravých mužských dobrovolníků vykázal 1 mg leuprorelin-acetátu podaný jako intravenózní bolus střední systémovou clearance 8,34 l/h, s poločasem eliminace zhruba 3 hodiny (na základě dvojkompartimentového modelu).

S přípravkem ELIGARD 7,5 mg nebyly provedeny žádné studie exkrece.

S přípravkem ELIGARD 7,5 mg nebyly provedeny žádné studie metabolizace.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Účinky na reprodukční systém, které byly odhaleny v preklinických studiích s leuprorelin-acetátem prováděných na obou pohlavích, odpovídaly známým farmakologickým vlastnostem této látky. Tyto účinky se ukázaly být reverzibilní po vysazení léčby a příslušném období regenerace. Leuprorelin-acetát nevykazoval teratogenitu. U králíků byla pozorována embryotoxicita/letalita v souladu s farmakologickými účinky leuprorelin-acetátu na reprodukční systém.

Studie karcinogenity v délce 24 měsíců byly provedeny na potkanech a myších. Po podkožním podání bylo u potkanů pozorováno na dávkách závislé zvýšení frekvence apoplexií hypofýzy, a to při dávkách 0,6 až 4 mg/kg/den. Žádný takový účinek nebyl pozorován u myší.

V sérii *in vitro* a *in vivo* zkoušek nebyl leuprorelin-acetát ani odpovídající přípravek ELIGARD 7,5 mg (s uvolňováním po dobu 1 měsíce) mutagenní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Rozpouštědlo (injekční stříkačka A): polyglaktin (1:1), methylpyrrolidon

Prášek (injekční stříkačka B): žádné

### **6.2 Inkompatibility**

Leuprorelin obsažený v injekční stříkačce B může být smísen pouze s rozpouštědlem v injekční stříkačce A a nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Jakmile byl přípravek vyjmut mimo chladničku, smí být uchováván v původním obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu čtyř týdnů.

Po prvním otevření vaničky musí být prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok okamžitě smíseny a podány pacientovi.

Po rekonstituci ihned aplikujte, protože s přibývajícím časem se zvyšuje viskozita roztoku.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**



Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Přípravek musí mít před podáním pokojovou teplotu. Vyjměte přípravek z chladničky přibližně 30 minut před podáním. Jakmile je přípravek mimo chladničku, smí být uchováván v původním obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu čtyř týdnů.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Dvě předplněné injekční stříkačky: jedna injekční stříkačka vyrobená z cykloolefinového kopolymeru obsahující prášek (stříkačka B) a jedna injekční stříkačka vyrobená z polypropylenu obsahující rozpouštědlo (stříkačka A). Obě stříkačky spolu tvoří systém pro smísení.

Injekční stříkačka A má zakončení pístu z termoplastické pryže a je uzavřena polyethylenovým nebo polypropylenovým Luer-Lock krytem. Zátka je vyrobena z brombutylové pryže a oba písty injekční stříkačky B jsou vyrobeny z chlorbutylové pryže.

Přípravek je dostupný v následujících velikostech balení:

- Souprava obsahující dvě zatavené vaničky v papírové krabici. Jedna vanička obsahuje předplněnou polypropylenovou injekční stříkačku A, tyčinku s dlouhým pístem a sáček s vysoušedlem. Druhá vanička obsahuje předplněnou injekční stříkačku B vyrobenou z cykloolefinového kopolymeru, sterilní jehlu velikosti 20 G a sáček se silikonovým vysoušedlem.
- Sada obsahující soupravy sestávající z 3×2 předplněných injekčních stříkaček (1× stříkačka A; 1× stříkačka B).

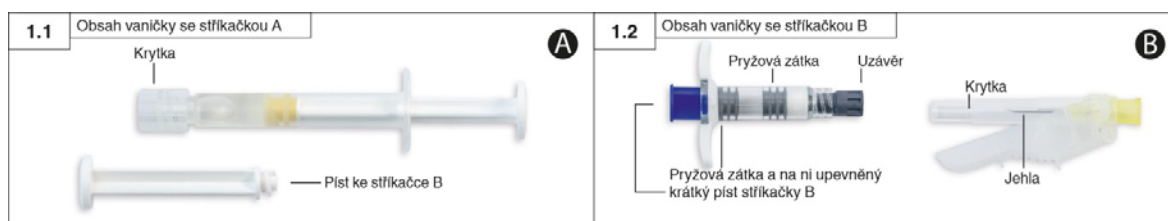
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

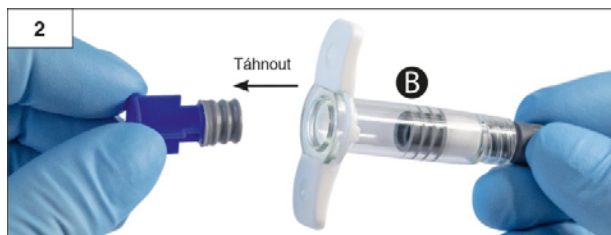
**Nechte přípravek ohřát na pokojovou teplotu, vyjměte přípravek z chladničky přibližně 30 minut před podáním.**

**Nejdříve připravte na aplikaci pacienta, potom si připravte podle následujících pokynů přípravek. Pokud není přípravek připraven správně podle pokynů pro přípravu, nesmí být podáván, protože v důsledku nesprávné rekonstituce přípravku může dojít k nedostatečnému klinickému účinku.**

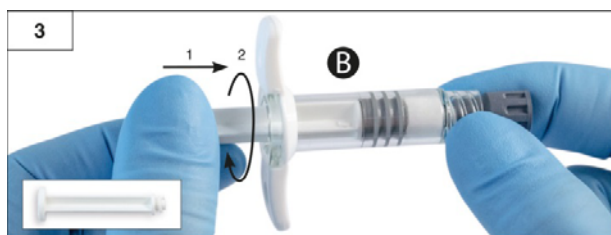
**Krok 1:** Otevřete obě vaničky (krycí fólii začněte strhávat z rohu, kde lze rozeznat malou bublinku) a vyprázdněte jejich obsah na čistou plochu (dvě vaničky obsahující stříkačku A (obrázek 1.1) a stříkačku B (obrázek 1.2)). Sáčky s vysoušedlem zlikvidujte.



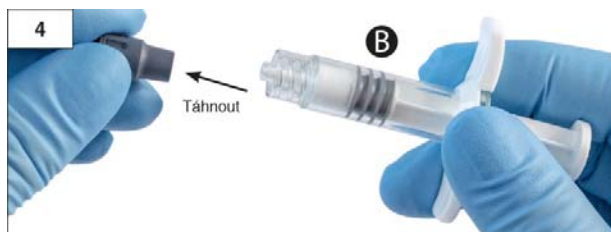
**Krok 2:** Ze stříkačky B **vytáhněte** (ale **nešroubujte**) modře zbarvený krátký píst s připevněnou šedou zátkou a zlikvidujte jej (obrázek 2). **Nepokoušejte se smísit přípravek, dokud je stříkačka opatřena oběma zátkami.**



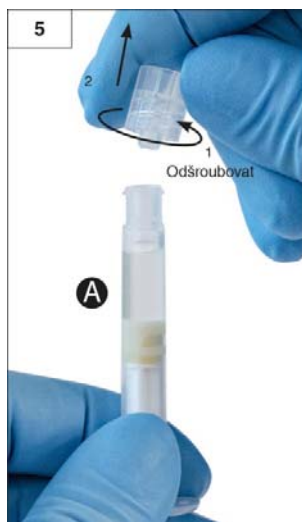
**Krok 3:** Jemně našroubujte bílý píst stříkačky B na šedou zátku, která zůstala ve stříkačce B (obrázek 3).



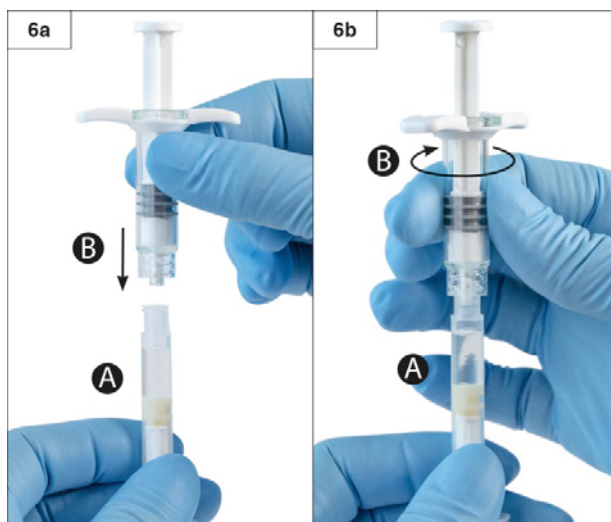
**Krok 4:** Vyjměte ze stříkačky B šedý pryžový uzávěr a stříkačku B odložte (obrázek 4).



**Krok 5:** Držte stříkačku A ve svislé poloze, abyste zabránili vytékání obsahu, a odšroubujte z ní průhlednou krytku (obrázek 5).



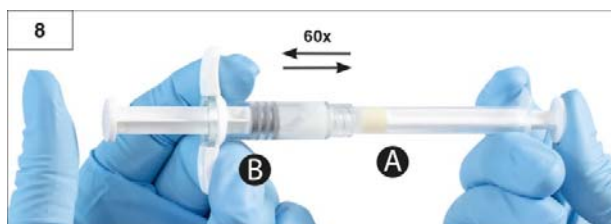
**Krok 6:** Spojte obě stříkačky tak, že jimi zatlačíte proti sobě a současně stříkačkou B pootočíte natolik, aby byly obě stříkačky bezpečně spojeny (obrázky 6a a 6b). **Neutahujte více, než je nutné.**



**Krok 7:** Spojené stříkačky obraťte opět do svislé polohy tak, aby byla stříkačka B dole. Současně vstříkněte kapalinu obsaženou ve stříkačce A do stříkačky B obsahující prášek (leuprorelin-acetát) (obrázek 7).



**Krok 8:** Jemným přetlačováním obsahu tam a zpět mezi stříkačkami ve vodorovné poloze přípravek důkladně promíchejte (celkem 60krát, což potrvá přibližně 60 sekund). Získáte homogenní, viskózní roztok (obrázek 8). Spojené stříkačky neohýbejte (mohlo by dojít k částečnému uvolnění závitu mezi stříkačkami a následnému úniku kapaliny).

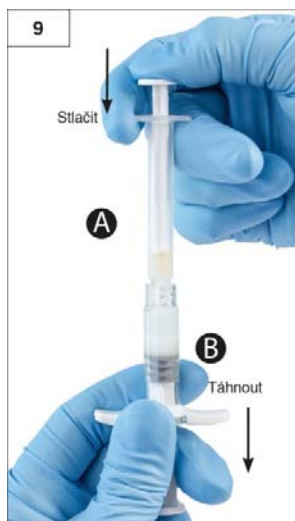


Po důkladném promíchání se bude barva vzniklého viskózního roztoku pohybovat na škále od bezbarvé přes bílou až po světle hnědou (může se vyskytnout bílé až světle žluté stínování).

**Důležité:** po promíchání přejděte okamžitě k dalšímu kroku, jelikož viskozita roztoku se s časem zvyšuje. Smíchaný přípravek chraňte před chladem.

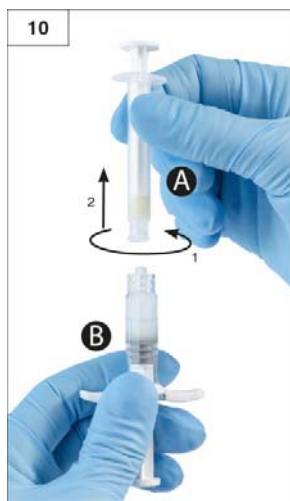
Upozornění: promíchání přípravku musí být provedeno dle popisu, třepáním požadovaného stupně promíchání NEDOSÁHNETE.

**Krok 9:** Držte stříkačky ve svislé poloze, se stříkačkou B dole. Stříkačky mají být stále bezpečně spojené. Stlačením pístu stříkačky A a lehkým povytažením pístu stříkačky B natáhněte celý objem smíchaného přípravku do stříkačky B (krátká široká stříkačka) (obrázek 9).



**Krok 10:** Nepřestávejte vyvíjet tlak na píst stříkačky A a současně tuto stříkačku odšroubujte (obrázek 10). Zajistěte, aby nedošlo k úniku přípravku ze stříkačky. Nebylo by pak možné řádně upevnit injekční jehlu.

Upozornění: není na závalu, pokud ve směsi zůstane jedna velká nebo několik malých vzduchových bublin. **Nesnažte se v tomto stádiu vzduchové bubliny ze stříkačky B odstranit, mohlo by to vést ke ztrátám přípravku!**



**Krok 11:**

- Držte stříkačku B ve svislé poloze a zároveň přidržujte bílý píst, abyste zabránili ztrátě přípravku.
- Stržením zadního papírového štítku otevřete kontejner s bezpečnostní jehlou a jehlu vyjměte. Neodstraňujte sklopný bezpečnostní chránič.
- Připevněte bezpečnostní jehlu ke stříkačce B tak, že budete držet stříkačku a jehlu na ni našroubujete jemným otáčením po směru hodinových ručiček asi o tři čtvrtě otáčky až do polohy, kdy jehla na stříkačku dosedne (obrázek 11).

**Neutahujte více, než je nutné,** protože to může způsobit prasknutí konektoru jehly, následkem čehož dojde k úniku přípravku při aplikaci injekce.

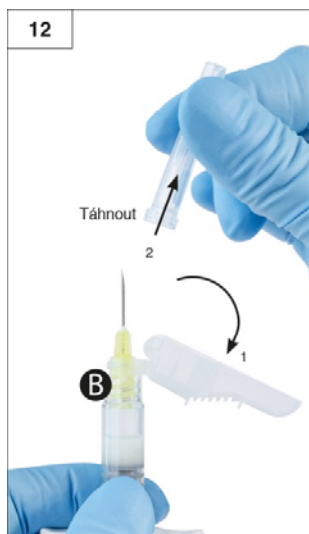
Pokud konektor jehly praskne, jeví známky poškození nebo z něj uniká tekutina, přípravek nepoužívejte. Poškozená jehla nemá být nahrazována/vyměněna a přípravek nemá být injikován. Celý přípravek musí být bezpečně zlikvidován.

V případě poškození konektoru jehly je nutné použít nový, náhradní přípravek.



**Krok 12:** Odstraňte bezpečnostní chránič z jehly a před vlastní aplikací sejměte z jehly ochrannou krytku (obrázek 12).

**Důležité:** Před aplikací nemanipulujte s bezpečnostním mechanismem jehly.



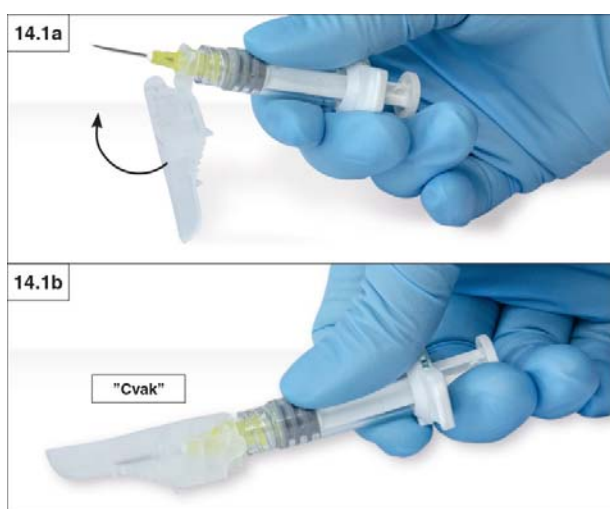
**Krok 13:** Před aplikací odstraňte ze stříkačky B větší vzduchové bubliny. Aplikujte přípravek subkutánně, přičemž bezpečnostní chránič udržujte mimo jehlu. Dbejte na to, aby byl aplikován celý objem přípravku ze stříkačky B.

**Krok 14:** Po aplikaci injekce zaklapněte bezpečnostní chránič pomocí některé z níže uvedených aktivačních metod.

### 1. Uzavření na rovném povrchu

Stlačte bezpečnostní chránič orientovaný tak, aby strana s páčkou směřovala dolů, proti rovnému povrchu (obrázky 14.1a a b). Jehla se zakryje a chránič se uzamkne.

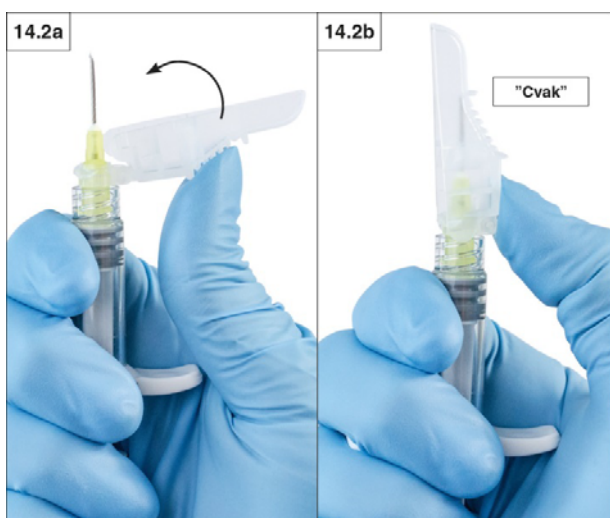
Při přechodu do uzamčené polohy musíte slyšet a cítit cvaknutí. V uzamčené poloze je celý hrot jehly zakrytý (obrázek 14.1b).



### 2. Uzavření palcem

Přiložte palec na bezpečnostní chránič (obrázek 14.2a), zakryjte hrot jehly a zaklapněte chránič.

Při přechodu do uzamčené polohy musíte slyšet a cítit cvaknutí. V uzamčené poloze je celý hrot jehly zakrytý (obrázek 14.2b).



**Krok 15:** Jakmile je bezpečnostní chránič uzamčen, okamžitě jehlu i stříkačku vyhod'te do nádoby schválené pro likvidaci ostrých předmětů.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Astellas Pharma s.r.o.  
Rohanské nábřeží 678/29  
186 00 Praha 8 - Karlín  
Česká republika

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

44/077/05-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 23. března 2005  
Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

1. 2. 2019