

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ELIGARD 45 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampułka-strzykawka z proszkiem do sporządzania roztworu do wstrzykiwań zawiera 45 mg octanu leuproreliny, co odpowiada 41,7 mg leuproreliny (*Leuprorelinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Proszek (Strzykawka B):

Ampułka-strzykawka z białym lub białawym proszkiem.

Rozpuszczalnik (Strzykawka A):

Ampułka-strzykawka z przejrzystym roztworem, bezbarwnym do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ELIGARD 45 mg jest wskazany w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego raka gruczołu krokowego oraz, w połączeniu z radioterapią, w leczeniu hormonozależnego raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego i hormonozależnego raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli mężczyźni

ELIGARD 45 mg powinien być stosowany pod nadzorem personelu służby zdrowia o odpowiednim doświadczeniu w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie.

ELIGARD 45 mg stosuje się w postaci podskórnego wstrzyknięcia co sześć miesięcy. Po wstrzyknięciu roztworu tworzy się stały rezerwuár produktu leczniczego, co zapewnia ciągle uwalnianie octanu leuproreliny przez sześć miesięcy.

Z reguły terapia zaawansowanej postaci raka gruczołu krokowego produktem ELIGARD 45 mg jest długotrwała i nie należy jej przerywać z chwilą uzyskania remisji lub poprawy.

ELIGARD 45 mg może być stosowany w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym w połączeniu z radioterapią w przypadku raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego oraz miejscowo zaawansowanego raka gruczołu krokowego.

Odpowiedź na leczenie produktem ELIGARD 45 mg należy monitorować za pomocą oceny stanu klinicznego i pomiaru stężenia antygenu gruczołu krokowego (PSA) w surowicy krwi. W badaniach klinicznych wykazano, że u większości pacjentów niepoddanych wcześniej orchidektomii stężenie testosteronu zwiększało się podczas pierwszych 3 dni leczenia, by następnie zmniejszyć się w ciągu 3 do 4 tygodni do wartości mniejszych niż po kastracji chirurgicznej. Po osiągnięciu wartości kastracyjnych, utrzymywały się one tak długo, jak długo stosowano leczenie (częstość występowania przełomów testosteronowych była mniejsza niż 1%). Jeżeli odpowiedź pacjenta na leczenie jest mniejsza niż oczekiwana, zaleca się potwierdzenie, czy stężenia testosteronu w surowicy zmniejszyły się do poziomu wartości kastracyjnych lub czy utrzymują się na tym poziomie. W wyniku nieprawidłowego przygotowania, zmieszania lub podania może wystąpić brak skuteczności produktu leczniczego. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia błędu w przygotowaniu lub podaniu produktu leczniczego należy ocenić stężenie testosteronu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami opornym na kastrację, niepoddanych wcześniej kastracji chirurgicznej i leczonych agonistami GnRH, takimi jak leuprorelina, którzy kwalifikują się do leczenia inhibitorami biosyntezy androgenów lub inhibitorami receptora androgenowego, można kontynuować leczenie agonistą GnRH.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego ELIGARD 45 mg u dzieci w wieku od 0 do 18 lat (patrz także punkt 4.3).

Specjalne grupy pacjentów

Nie prowadzono badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Sposób podawania

ELIGARD 45 mg powinien być przygotowywany, mieszany i podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny, który zna sposób postępowania z produktem. Instrukcja przygotowania produktu leczniczego przed podaniem patrz punkt 6.6.

Jeżeli produkt nie został prawidłowo przygotowany, nie należy go podawać pacjentowi.

Zawartość dwóch jałowych ampułko-strzykawkę należy zmieszać bezpośrednio przed podskórnym wstrzyknięciem produktu ELIGARD 45 mg.

Dane z badań na zwierzętach wskazują na konieczność bezwzględnego unikania wstrzyknięcia dotętniczego lub dożylnego.

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych stosowanych we wstrzyknięciach podskórnych, należy okresowo zmieniać miejsca wstrzyknięć.

4.3 Przeciwwskazania

ELIGARD 45 mg jest przeciwwskazany u kobiet, dzieci i młodzieży.

Nadwrażliwość na octan leuproreliny i na innych agonistów GnRH lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów poddanych uprzednio orchidektomii (podobnie jak w przypadku innych agonistów GnRH, ELIGARD 45 mg nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy u pacjentów poddanych kastracji chirurgicznej).

W monoterapii pacjentów z rakiem gruczołu krokowego, u których stwierdza się ucisk na rdzeń kręgowy lub przerzuty do kręgosłupa (patrz także punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Właściwa rekonstytucja: W wyniku nieprawidłowej rekonstytucji produktu leczniczego może wystąpić brak skuteczności klinicznej. Patrz punkty 4.2. i 6.6. zawierające instrukcję przygotowania i podawania produktu leczniczego oraz informację dotyczącą oceny stężenia testosteronu w przypadku podejrzewania lub stwierdzenia błędu w przygotowaniu lub podaniu.

Leczenie deprawacją androgenów może wydłużać odstęp QT:

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT oraz u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5), przed rozpoczęciem stosowania produktu ELIGARD 45 mg należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość wystąpienia częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes*.

Choroby układu krążenia: W związku ze stosowaniem agonistów GnRH u mężczyzn zgłaszano zwiększone ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego, nagłego zgonu sercowego i udaru. Ryzyko szacowane w oparciu o wartość ilorazu szans jest małe i przy ustalaniu leczenia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego należy je dokładnie oceniać wraz z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Pacjentów leczonych agonistami GnRH należy monitorować w kierunku podmiotowych i przedmiotowych objawów wskazujących na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego i postępować zgodnie z obecną praktyką kliniczną.

Przemijające zwiększenie stężenia testosteronu: Octan leuproreliny, podobnie jak inni agoniści GnRH, podczas pierwszego tygodnia stosowania powoduje przemijające zwiększenie stężenia testosteronu, dihydrotestosteronu i aktywności fosfatazy kwaśnej w surowicy. U pacjentów może dojść do nasilenia istniejących lub pojawienia się nowych objawów, w tym bólu kości, neuropatii, krwiomoczu, zwężenia moczowodu lub utrudnionego odpływu moczu z pęcherza moczowego (patrz punkt 4.8). Objawy te zwykle ustępują podczas dalszego leczenia.

Należy rozważyć dodatkowe zastosowanie leczenia odpowiednim przeciwandrogenem, począwszy od 3. dnia przed włączeniem leczenia i dalej przez pierwsze dwa do trzech tygodni podawania leku. Istnieją doniesienia, że takie postępowanie łagodzi następstwa początkowego zwiększenia stężenia testosteronu w surowicy.

U mężczyzn poddanych uprzednio kastracji chirurgicznej ELIGARD 45 mg nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy.

Gęstość kości: W piśmiennictwie opisywano przypadki zmniejszenia gęstości kości u mężczyzn poddanych uprzednio orchidektomii lub leczonych agonistami GnRH (patrz punkt 4.8). Leczenie przeciwandrogenami znacząco zwiększa ryzyko złamań kości z powodu osteoporozy. Dostępna jest jedynie ograniczona ilość danych na ten temat. Złamania będące wynikiem osteoporozy obserwowano u 5% pacjentów poddanych leczeniu przeciwandrogenami przez 22 miesiące i u 4% pacjentów po 5 do 10 latach leczenia. Ryzyko złamań w wyniku rozwoju osteoporozy jest zasadniczo większe niż ryzyko złamań patologicznych. Poza długotrwałym niedoborem testosteronu na rozwój osteoporozy mogą także wpływać: wiek pacjenta, palenie papierosów i spożywanie napojów alkoholowych, otyłość i niewystarczający wysiłek fizyczny.

Krwotok do przysadki: W badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o rzadkich przypadkach krwotoku do przysadki (objaw wtórny do zawału przysadki mózgowej) po podaniu agonistów GnRH. W większości przypadków objaw ten pojawiał się w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki, a w niektórych w ciągu pierwszej godziny. Objawami krwotoku do przysadki w powyższych przypadkach był nagły ból głowy, wymioty, zaburzenia wzroku, porażenie

Charakterystyka Produktu Leczniczego zatwierdzona w procedurze MRP nr DE/H/0508/001-003/IB/079 dnia 08.01.2019 r.

mięśni oka, zmiana stanu psychicznego, czasem zapaść krążeniowa. Natychmiastowa pomoc lekarza jest konieczna.

Hiperglikemia i cukrzyca: Donoszono o występowaniu hiperglikemii i zwiększonym ryzyku rozwoju cukrzycy u mężczyzn otrzymujących agonistów GnRH. Hiperglikemia może świadczyć o rozwoju cukrzycy lub pogorszeniu kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą. Należy okresowo sprawdzać stężenie glukozy we krwi i (lub) glikozyłowanej hemoglobiny (HbA1c) u pacjentów otrzymujących agonistów GnRH i stosować leczenie hiperglikemii lub cukrzycy zgodnie z aktualną praktyką.

Drgawki: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów leczonych octanem leuproreliny, niezależnie od historii występowania lub nie występowania u nich czynników predysponujących. W przypadku drgawek należy postępować zgodnie z obecną praktyką kliniczną.

Inne zdarzenia: W związku ze stosowaniem agonistów GnRH zgłaszano przypadki niedrożności moczowodu i ucisku rdzenia kręgowego, które mogą przyczynić się do paraliżu z powikłaniami śmiertelnymi lub bez nich. Jeśli wystąpi kompresja rdzenia kręgowego lub zaburzenia czynności nerek należy wszcząć standardowe leczenie tych powikłań.

Pacjentów z przerzutami do kręgosłupa lub do mózgu, jak również pacjentów z niedrożnością dróg moczowych należy bardzo dokładnie monitorować podczas kilku pierwszych tygodni leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji ELIGARD 45 mg z innymi lekami. Nie ma dostępnych doniesień o interakcjach octanu leuproreliny z innymi produktami leczniczymi.

Ponieważ leczenie deprawacją androgenów może wydłużać odstęp QT, należy dokładnie ocenić jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Eligard 45 mg z produktami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT lub z produktami, które mogą wywołać częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes*, należącymi do klasy IA (np. chinidyna, dizopiramid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid) przeciwaritmicznych produktów leczniczych, metadonem, moksyflokscyną, lekami przeciwpsychotycznymi, itd. (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy, ponieważ ELIGARD 45 mg jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu ELIGARD 45 mg na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona z powodu zmęczenia, zawrotów głowy lub zaburzeń widzenia, które mogą być działaniami niepożądanymi stosowanego leku lub wynikać z choroby podstawowej.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w czasie stosowania produktu ELIGARD 45 mg wynikają przede wszystkim ze specyficznego mechanizmu działania octanu leuproreliny, który zwiększa lub zmniejsza stężenia poszczególnych hormonów. Najczęściej obserwowane działania niepożądane to uderzenia gorąca, nudności, złe samopoczucie i zmęczenie oraz przemijające podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia. Łagodne lub umiarkowane uderzenia gorąca stwierdza się u około 58% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas badań klinicznych produktu leczniczego ELIGARD 45mg u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze często niezbyt często	zapalenie jamy nosowo-gardłowej zakażenie układu moczowego, miejscowe zakażenie skóry
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania niezbyt często	nasilenie cukrzycy
Zaburzenia psychiczne niezbyt często	niezwykłe sny, depresja, zmniejszenie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego niezbyt często rzadko	zawroty głowy, ból głowy, osłabienie czucia, bezsenność, zaburzenie smaku, zaburzenie powonienia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego nieprawidłowe ruchy mimowolne
Zaburzenia serca nieznana	wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4. i 4.5.)
Zaburzenia naczyniowe bardzo często niezbyt często rzadko	uderzenia gorąca nadciśnienie, niedociśnienie omdlenie, zapaść
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia niezbyt często częstość nieznana	wyciek wodnisty z nosa, duszność śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit często niezbyt często rzadko	nudności, biegunka, zapalenie żołądka i jelit/zapalenie okrężnicy zaparcie, suchość w jamie ustnej, niestrawność, wymioty wzdęcia, odbijanie się
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej bardzo często często niezbyt często rzadko	wybroczyny, rumień świąd, pocenie nocne potliwość, nasilenie pocenia łysienie, wykwity skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej często niezbyt często	ból stawów, ból kończyn, ból mięśni, sztywność, osłabienie ból pleców, skurcze mięśniowe

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
często

rzadkie oddawanie moczu, trudności w oddawaniu
moczu, bolesne oddawanie moczu, oddawanie
moczu w nocy, skąpomocz

	niezbyt często	skurcz pęcherza moczowego, krwimocz, nasilony częstomocz, zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	często	tkliwość piersi, zanik jąder, ból jąder, bezpłodność, przerost gruczołów piersiowych, zaburzenia wzdrodu, zmniejszona wielkość prącia
	niezbyt często rzadko	ginekomastia, impotencja, schorzenia jąder ból piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	zmęczenie, pieczenie w miejscu podania, zaburzenia czucia w miejscu podania
	często	złe samopoczucie, ból w miejscu podania, zasinienie w miejscu podania, kłucie w miejscu podania,
	niezbyt często	świąd w miejscu podania, stwardnienie w miejscu podania, senność, ból, gorączka
	rzadko	owrzodzenie w miejscu podania
	bardzo rzadko	martwica w miejscu podania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	zaburzenia hematologiczne, niedokrwistość
Badania diagnostyczne	często	zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, wydłużenie czasu krzepnięcia
	niezbyt często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, wydłużenie czasu protrombinowego, zwiększenie masy ciała

Inne działania niepożądane obserwowane zwykle podczas leczenia octanem leuproreliny to obrzęk obwodowy, zatorowość płucna, kołatanie serca, bóle mięśni, zaburzenia czucia skórno, osłabienie mięśni, dreszcze, wysypka, amnezja i zaburzenia widzenia. Po długotrwałym stosowaniu produktów należących do tej samej grupy obserwowano zanik mięśni. Po podaniu zarówno krótko-, jak i długodziałających agonistów GnRH, rzadko donoszono o wystąpieniu zawału przysadki mózgowej w następstwie krwotoku do przysadki. Rzadko obserwowano trombocytopenię i leukopenię. Istnieją doniesienia o zaburzeniach tolerancji glukozy.

Po podaniu analogów agonistów GnRH zgłaszano wystąpienie drgawek (patrz punkt 4.4).

Miejscowe działania niepożądane po wstrzyknięciu ELIGARD 45 mg są podobne do miejscowych działań niepożądanych występujących w przypadku innych podobnych produktów wstrzykiwanych podskórnym.

Ogólnie, te miejscowe działania niepożądane po wstrzyknięciu podskórnym są łagodne i opisywane jako szybko przemijające.

Rzadko zgłaszano reakcje anafilaktyczne/rzekomoanafilaktyczne po podaniu analogów agonistów GnRH.

Zmiany gęstości kości

W piśmiennictwie istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości kości u mężczyzn poddanych orchidektomii lub leczonych analogami GnRH. Można przypuszczać, że długotrwała terapia leuproreliną może spowodować zwiększenie objawów osteoporozy. W punkcie 4.4 znajduje się informacja o zwiększonym ryzyku występowania złamań z powodu osteoporozy.

Nasilenie przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby

Podczas pierwszych tygodni leczenia octanem leuproreliny może dojść do zaostrzenia podmiotowych i przedmiotowych objawów choroby. W przypadku występowania nasilonych zmian, takich jak przerzuty do kręgosłupa i (lub) zwężenie dróg moczowych lub krwimocz, mogą pojawić się objawy neurologiczne, takie jak osłabienie i (lub) parestezje w obrębie kończyn dolnych lub dalsze nasilenie objawów urologicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

ELIGARD 45 mg nie powoduje ryzyka nadużycia, a celowe przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Nie ma doniesień o nadużywaniu czy przedawkowaniu podczas leczenia octanem leuproreliny, jednak w przypadku zaistnienia ryzyka nadużycia lub przedawkowania, zaleca się obserwowanie pacjenta i włączenie leczenia wspomagającego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH).

Kod ATC: L02A E02

Leuprorelina jest syntetycznym nonapeptydem, agonistą naturalnie występującego hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH). Agonista ten, podawany ciągle, hamuje wydzielanie gonadotropiny przez przysadkę i hamuje steroidogenezę w jądrach u mężczyzn. Działanie to przemija po zaprzestaniu podawania produktu leczniczego. Agonista działa jednak silniej niż naturalnie występujący hormon, a czas potrzebny do uzyskania wyjściowego stężenia testosteronu może się różnić u poszczególnych pacjentów.

Podanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężenia krążącej luteotropiny (LH) i folikulotropiny (FSH), prowadząc do przemijającego zwiększenia stężenia steroidów gonadowych, testosteronu i dihydrotestosteronu u mężczyzn. Dalsze podawanie octanu leuproreliny powoduje zmniejszenie stężenia LH i FSH. U mężczyzn stężenie testosteronu zmniejsza się poniżej progu kastracyjnego (≤ 50 ng/dl). To zmniejszenie stężenia obserwuje się w ciągu trzech do czterech tygodni po rozpoczęciu leczenia. Stężenie testosteronu po sześciu miesiącach leczenia wynosi średnio $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl i jest porównywalne do stężenia po obu stronach orchidektomii. U wszystkich, poza jednym, pacjentów przyjmujących pełną dawkę 45 mg octanu leuproreliny w kluczowym badaniu klinicznym (ang. *pivotal study*) po 4 tygodniach leczenia stwierdzono zmniejszenie stężenia testosteronu w surowicy do wartości kastracyjnych. U przeważającej większości chorych stężenie testosteronu było mniejsze niż 20 ng/dl; dotychczas nie wykazano jednak wszystkich korzyści,

Charakterystyka Produktu Leczniczego zatwierdzona w procedurze MRP nr DE/H/0508/001-003/IB/079 dnia 08.01.2019 r.

wynikających z tak istotnego zmniejszenia stężenia testosteronu w surowicy. Stężenie PSA po sześciu miesiącach zmniejszyło się o 97%.

W badaniach długoterminowych wykazano, że podczas dalszej terapii stężenie testosteronu utrzymuje się poniżej wartości kastracyjnych do siedmiu lat i, prawdopodobnie, nigdy się nie zwiększa.

W badaniach klinicznych nie oceniano bezpośrednio wielkości guzów, jednak obserwowano korzystną pośrednią kliniczną odpowiedź na leczenie produktem ELIGARD 45 mg w postaci zmniejszenia stężenia PSA średnio o 97%.

W randomizowanym badaniu klinicznym III fazy udział wzięło 970 pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego (głównie pacjenci z grupy o stopniu zaawansowania T2c-T4 oraz niewielu T1c do T2b z patologicznym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych). 483 pacjentów przydzielono do grupy poddanej krótkotrwałej supresji androgenowej (6 miesięcy) w połączeniu z radioterapią, a 487 pacjentów poddano długotrwałemu leczeniu (3 lata) w połączeniu z radioterapią. Przeprowadzono analizę równoważności (ang. non-inferiority), porównując skuteczność radioterapii w połączeniu z leczeniem agonistą GnRH (tryptorelina lub goserelina) jednoczesnym i adjuwantowym krótkotrwałym oraz jednoczesnym i adjuwantowym długotrwałym. Ogólna śmiertelność w okresie 5-letnim wyniosła odpowiednio 19,0% i 15,2% w grupie krótkotrwałego i długotrwałego leczenia. Obserwowany współczynnik ryzyka wynosił 1,42 (jednostronny górny przedział ufności CI 95,71%: 1,79 lub dwustronny przedział ufności CI 95,71%: 1,09 i 1,85 (p=0,65 dla równoważności)) co wskazuje, że połączenie radioterapii i 6-ciu miesięcy supresji androgenowej zapewnia gorsze przeżycie w porównaniu do radioterapii połączonej z 3-letnią supresją androgenową. Ogólne przeżycie po 5 latach przy długotrwałym leczeniu i krótkotrwałym leczeniu wynosiło odpowiednio 84,8% i 81,0%. Ogólna jakość życia mierzona przy pomocy QLQ-C30 nie różniła się znacząco pomiędzy dwoma grupami (p=0,37). Wyniki są zdominowane przez populację pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym.

Dowody dla wskazania w leczeniu raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego oparte są na opublikowanych badaniach dotyczących stosowania radioterapii w połączeniu z analogami GnRH, w tym z octanem leuproreliny. Przeanalizowano dane kliniczne z pięciu opublikowanych badań (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 i D'Amico et al., JAMA, 2004). Wszystkie wykazały korzyści z jednoczesnego stosowania analogu GnRH i radioterapii. W opublikowanych badaniach nie możliwe było jednoznaczne zróżnicowanie poszczególnych populacji dla wskazania w leczeniu raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego i w leczeniu raka wysokiego ryzyka ograniczonego do gruczołu krokowego.

Dane kliniczne wskazują, że radioterapia a następnie 3-letnia supresja androgenowa jest lepsza niż radioterapia a następnie 6-miesięczna supresja androgenowa. W wytycznych medycznych zalecana długość supresji androgenowej u pacjentów o stopniu zaawansowania T3-T4 otrzymujących radioterapię wynosi od 2 do 3 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego średnie stężenie leuproreliny w surowicy po pierwszym podaniu zwiększa się do 82 ng/ml po 4,4 godz. (C_{max}) od wstrzyknięcia. Po początkowym zwiększeniu stężenia leuproreliny po każdym ze wstrzyknięć (faza *plateau* jest osiągnięta po upływie 3 - 168 dni od wstrzyknięcia), stężenia w surowicy pozostają względnie niezmiennione (0,2 - 2 ng/ml). Nie ma dowodów na kumulowanie się leku po wielokrotnym podaniu.

Dystrybucja

Po podaniu octanu leuproreliny zdrowym ochotnikom, w szybkim jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym, jej średnia objętość dystrybucji po osiągnięciu stałego stężenia w osoczu wynosiła 27 litrów. Wiązanie z białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosiło od 43% do 49%.

Eliminacja

Po szybkim jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym 1 mg octanu leuproreliny zdrowym ochotnikom średnia wartość klirensu ogólnoustrojowego wyniosła 8,34 l/godz., a końcowy okres połowicznej eliminacji około 3 godzin, na podstawie oceny w modelu dwukompartimentowym.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wydalania produktu ELIGARD 45 mg.

Nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu ustrojowego produktu ELIGARD 45 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych z octanem leuproreliny wykazano u obydwu płci, zgodnie z oczekiwaniami wynikającymi z jego właściwości farmakologicznych, wpływ na układ rozrodczy. Stwierdzono, że działanie to jest przemijające i ustępuje po zaprzestaniu leczenia oraz odpowiednim okresie regeneracji. Nie wykazano teratogennego działania octanu leuproreliny. U królików obserwowano toksyczne/śmiertelne działanie na zarodek, zgodnie z działaniem farmakologicznym octanu leuproreliny na układ rozrodczy.

Badania rakotwórczości prowadzono na szczurach i myszach przez ponad 24 miesiące. U szczurów obserwowano, zależne od dawki, zwiększenie częstości występowania krwotoków do przysadki po stosowaniu podskórnie dawek od 0,6 do 4 mg/kg/dobę. Nie obserwowano takiego działania u myszy.

Nie wykazano mutagenności octanu leuproreliny i, zawierającego jednomiesięczną jego dawkę, produktu ELIGARD 7,5 mg w szeregu badań w warunkach *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rozpuszczalnik (strzykawka A):

- Kwas poli-(DL-mleczano-ko-glikolowy) (85:15)
- N-metylopirolidon

Proszek (strzykawka B):

- nie zawiera substancji pomocniczych

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Leuprorelinę zawartą w strzykawce B należy mieszać wyłącznie z rozpuszczalnikiem zawartym w strzykawce A i nie wolno jej mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po wyjęciu produktu leczniczego z lodówki, można go przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 4 tygodni.

Po pierwszym otwarciu tacki zamkniętej folią należy bezzwłocznie sporządzić roztwór z proszku i rozpuszczalnika i podać go pacjentowi.

Po przygotowaniu roztworu do podania należy go wstrzyknąć natychmiast, gdyż w miarę upływu czasu zwiększa się jego lepkość.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Charakterystyka Produktu Leczniczego zatwierdzona w procedurze MRP nr DE/H/0508/001-003/IB/079 dnia 08.01.2019 r.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C) w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przed wstrzyknięciem produkt leczniczy musi mieć temperaturę pokojową. Należy go wyjąć z lodówki około 30 minut przed przygotowaniem. Po wyjęciu produktu leczniczego z lodówki, można go przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 4 tygodni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dwie ampułko-strzykawkki, jedna z kopolimeru cykloolefinowego zawierająca proszek (Strzykawka B), druga z polipropylenu zawierająca rozpuszczalnik (Strzykawka A). Obie strzykawkki tworzą razem układ pozwalający na zmieszanie ich zawartości.

Strzykawka A ma tłok z zakończeniem z gumy termoplastycznej i jest zamknięta polietylenowym lub polipropylenowym korkiem typu Luer-Lock. Zatyczka strzykawki B wykonana jest z gumy bromobutyłowej a obydwie korki wykonane są z gumy chlorobutyłowej.

Dostępne są następujące wielkości opakowań:

- Zestaw składający się z dwóch formowanych termicznie tacek, każda zamknięta folią, w tekturowym pudełku. Jedna taca zawiera polipropylenową ampułko-strzykawkę A, dłuższy tłok do strzykawki B oraz torebkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć. Druga taca zawiera ampułko-strzykawkę B z kopolimeru cykloolefinowego, jałową igłę o średnicy 18 G oraz torebkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć.
- Opakowanie zbiorcze zawierające 2 zestawy, z których każdy zawiera dwie ampułko-strzykawkki (1 Strzykawka A i 1 Strzykawka B).

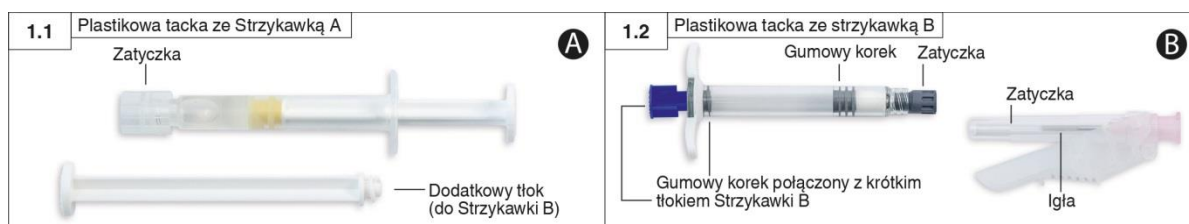
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

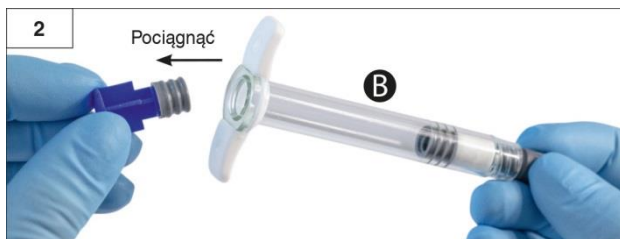
Przed otwarciem należy doprowadzić produkt leczniczy do temperatury pokojowej wyjmując go z lodówki około 30 minut przed użyciem.

W pierwszej kolejności należy przygotować pacjenta do podania produktu, a następnie przygotować roztwór według poniższej instrukcji. Jeżeli roztworu nie przygotuje się z zastosowaniem odpowiedniej techniki, nie należy go podawać pacjentowi, gdyż w wyniku nieprawidłowej rekonstytucji produktu leczniczego może wystąpić brak skuteczności klinicznej.

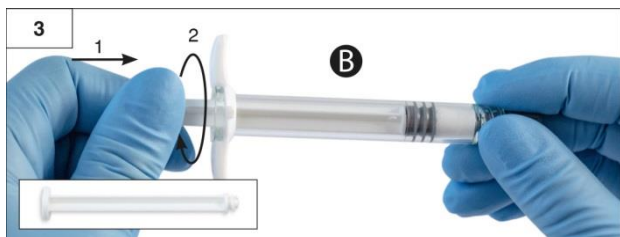
Krok 1: Otworzyć oba opakowania zawierające plastikowe tacki zamknięte folią (zdrzeć folię zaczynając od rogu, w którym widoczne jest niewielkie wybrzuszenie) i umieścić zawartość na czystym podłożu (dwie plastikowe tacki zawierające Strzykawkę A (Ryc. 1.1) i Strzykawkę B (Ryc. 1.2)). Wyrzucić torebki ze środkiem pochłaniającym wilgoć.



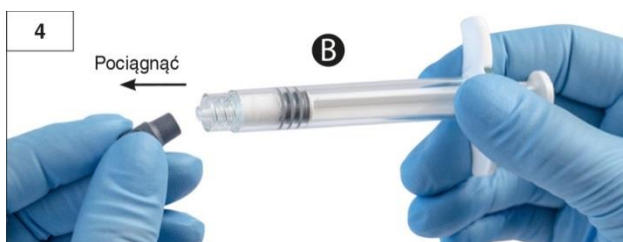
Krok 2: Wyciągnąć a nie wykręcić niebieski, krótszy tłok wraz z szarym korkiem ze Strzykawki B i wyrzucić (Ryc. 2). Nie należy próbować mieszać produktu, jeśli w strzykawce pozostały dwa korki.



Krok 3: Delikatnie wkręcić dodatkowy biały tłok do pozostałego w Strzykawce B szarego korka (Ryc. 3).



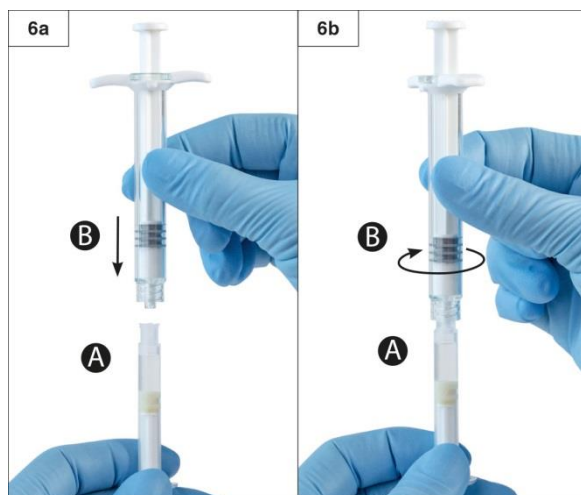
Krok 4: Usunąć szarą zatyczkę ze Strzykawki B i odłożyć strzykawkę (Ryc. 4).



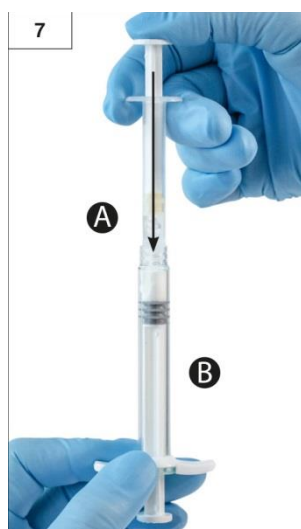
Krok 5: Ustawić Strzykawkę A w pozycji pionowej, aby nie wyciekł z niej płyn i wykręcić bezbarwną zatyczkę ze Strzykawki A (Ryc. 5).



Krok 6: Połączyć ze sobą obie strzykawki, poprzez wciśnięcie i wkręcenie Strzykawki B do Strzykawki A, aż zawartość będzie zabezpieczona (Ryc. 6a i 6b). **Nie należy skręcać zbyt mocno.**



Krok 7: Odwrócić połączony zestaw i trzymać strzykawkę w pozycji pionowej tak, aby Strzykawka B była na dole. Wstrzyknąć płyn zawarty w Strzykawce A do Strzykawki B zawierającej proszek (octan leuproreliny) (Ryc. 7).

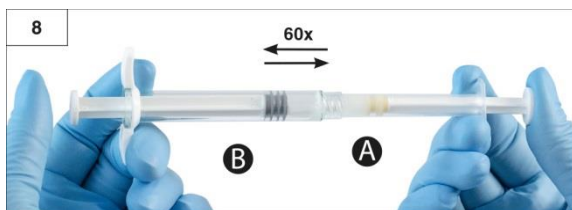


Krok 8: Starannie mieszać produkt, delikatnie przemieszczając zawartość pomiędzy obydwoma strzykawkami ustawionymi w pozycji poziomej (60 razy, co trwa około 60 s) do uzyskania jednorodnego, lepkiego roztworu (Ryc. 8). Nie należy wyginać połączonych strzykawek (należy pamiętać, że może to spowodować wyciek, ponieważ można częściowo odkręcić strzykawkę).

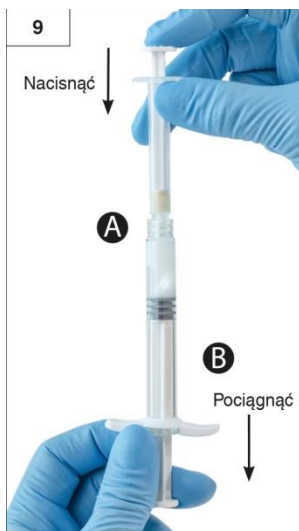
Po dokładnym wymieszaniu lepki roztwór ma kolor bezbarwny do białego lub do jasnożółtego (odcienie białego do jasnożółtego).

Ważne: Po wymieszaniu należy natychmiast przejść do następnego kroku ponieważ w miarę upływu czasu zwiększa się lepkość produktu. Nie należy zamrażać wymieszanego produktu.

Uwaga: Produkt należy mieszać zgodnie z instrukcją; wstrząsanie NIE zapewni właściwego wymieszania produktu.



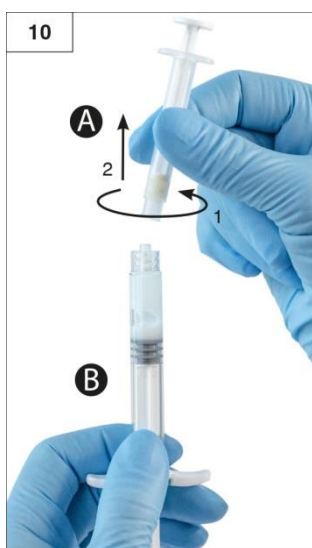
Krok 9: Trzymać strzykawkę w pozycji pionowej tak, aby strzykawka B była na dole. Strzykawki powinny pozostać prawidłowo połączone. Przenieść cały wymieszany produkt do Strzykawki B (szeroka strzykawka) naciskając tłok Strzykawki A i nieznacznie pociągając tłok strzykawki B (Ryc. 9).



Krok 10: Wykręcić Strzykawkę A w momencie naciskania tłoka strzykawki A (Ryc. 10). Upewnić się, że produkt nie wycieka gdyż w przeciwnym razie igła, po nałożeniu, nie zabezpieczy prawidłowo strzykawki.

Uwaga: W mieszaniu mogą pozostać jeden duży lub kilka małych pęcherzyków powietrza – jest to zjawisko normalne.

Nie należy usuwać pęcherzyków powietrza ze Strzykawki B na tym etapie, ponieważ może to spowodować stratę produktu!



Krok 11:

- Trzymać Strzykawkę B pionowo i przytrzymać biały tłok, aby zapobiec stracie produktu.
- Otworzyć opakowanie zawierające igłę z osłoną zabezpieczającą, odrywając papierową część opakowania i wyjąć igłę. Nie zdejmować ruchomej osłony zabezpieczającej.
- Nałożyć igłę z osłoną zabezpieczającą na Strzykawkę B, trzymając strzykawkę, i delikatnie przekręcić igłę o około trzy czwarte obrotu w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, aż do umocowania igły (Ryc. 11).

Nie należy dokręcać zbyt mocno, gdyż może to spowodować pęknięcie nasadki igły i w konsekwencji wyciek produktu podczas wstrzykiwania.

Jeśli nasadka igły będzie pęknięta lub będzie wyglądała na uszkodzoną, bądź zaobserwuje się wyciek, nie należy podawać produktu leczniczego. Uszkodzonej igły nie należy zastępować inną/wymieniać na inną a produktu nie należy wstrzykiwać. Wszystkie elementy niez użytogo produktu należy usunąć w bezpieczny sposób.

W przypadku uszkodzenia nasadki igły należy podać nowy produkt leczniczy.



Krok 12: Odgiąć osłonę zabezpieczającą od igły i zdjąć osłonkę zakrywającą końcówkę igły tuż przed podaniem leku (Ryc. 12).

Ważne: Przed podaniem leku nie należy manipulować przy mechanizmie osłony zabezpieczającej igłę.



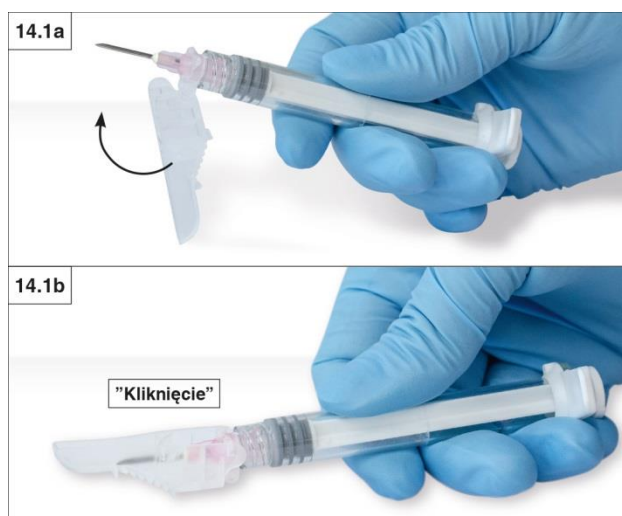
Krok 13: Przed podaniem leku usunąć wszystkie duże pęcherzyki powietrza ze Strzykawki B. Podać lek podskórnie tak, aby osłona zabezpieczająca pozostała odgięta od igły. Upewnić się, że cała ilość leku ze Strzykawki B została wstrzyknięta.

Krok 14: Po wstrzyknięciu leku zamknąć osłonę zabezpieczającą igłę, stosując jedną z metod wymienionych poniżej.

1. Zamykanie na płaskiej powierzchni

Przycisnąć osłonę zabezpieczającą, skierowaną dźwignią w dół, do płaskiej powierzchni (Ryc. 14.1a i b) w celu zakrycia igły i zamknięcia osłony zabezpieczającej.

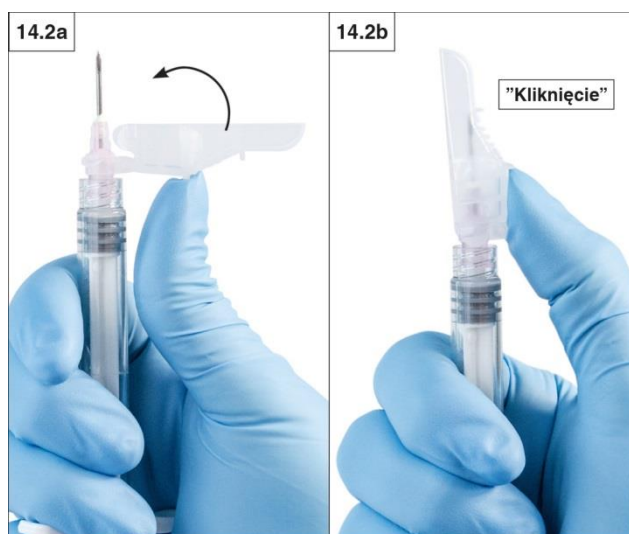
Osłona jest zamknięta jeżeli usłyszysz i wyczujesz kliknięcie. W pozycji zamkniętej końcówka igły będzie całkowicie zakryta (Ryc. 14.1b).



2. Zamykanie kciukiem

Umieścić kciuk na osłonie zabezpieczającej (Ryc. 14.2a), zakryć końcówkę igły i zamknąć osłonę zabezpieczającą.

Osłona jest zamknięta jeżeli usłyszysz i wyczujesz kliknięcie. W pozycji zamkniętej końcówka igły będzie całkowicie zakryta (Ryc. 14.2b).



Krok 15: Po zamknięciu osłony zabezpieczającej natychmiast wyrzucić igłę i strzykawkę do

pojemnika przeznaczony na ostre przedmioty.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Astellas Pharma Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 300

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 stycznia 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/01/2019