

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ELIGARD, 45 mg süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel süstelahuse pulbriga sisaldab 45 mg leuproreliinatsetaati, mis vastab 41,7 mg leuproreliinile.

INN. *Leuprorelinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (süstel B)

Süstel valge kuni tuhmvalge pulbriga.

Lahusti (süstel A)

Süstel selge, värvitu kuni kahvatukollase lahusega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hormoonsõltuva kauglearenenud eesnäärmevähi ning piirdunud ja lokaalselt levinud suure riskiga hormoonsõltuva eesnäärmevähi ravi kombinatsioonis kiiritusraviga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud mehed

ELIGARD 45 mg peab manustama tervishoiuspetsialisti järelevalve all, kellel on ravivastuse jälgimise kogemus.

ELIGARD 45 mg manustatakse ühe nahaaluse süstena iga kuue kuu järel. Süstitud lahus moodustab ravimidepoo ja tagab leuproreliinatsetaadi pideva vabanemise kuuekuulise perioodi jooksul.

Üldreeglina nõuab kauglearenenud eesnäärmevähi ravi ELIGARD 45 mg-ga pikaajalist ravi, mida ei tohi katkestada remissiooni või seisundi paranemise puhul.

ELIGARD 45 mg võib kasutada piirdunud ja lokaalselt levinud suure riskiga eesnäärmevähi neoadjuvantraviks või adjuvantraviks kombinatsioonis kiiritusraviga.

Reageerimist ELIGARD 45 mg ravile peab kontrollima kliiniliste parameetrite abil ja prostataspetsiifilise antigeeni (PSA) taseme mõõtmise teel vereseerumis. Kliinilised uuringud on näidanud, et enamusel patsientidel, kellele ei ole tehtud orhidektoomiat, tõuseb testosterooni tase kolme esimese ravipäeva jooksul ja seejärel langeb 3...4 nädala jooksul alla meditsiinilise kastratsiooni puhul saavutatava taseme. Kord saavutatud kastradi tase püsib kogu ravimi manustamise aja vältel (< 1% esines testosteroonitaseme tõuse). Kui patsiendi reaktsioon on optimaalsest väiksem, tuleb

veenduda, kas testosterooni tase vereseerumis on saavutanud kastraadi taseme või püsib sellel. Ebaõiged võtted ravimi ettevalmistamisel, manustamiskõlblikuks muutmisel või manustamisel võivad põhjustada toime puudumist, mistõttu tuleb oletatava või teadaoleva käsitsemisvea korral jälgida testosteroonitaset (vt lõik 4.4).

Metastaatilise kastratsiooniressistentse eesnäärme kasvaja patsientidel, kes ei ole kirurgiliselt kaastreeritud ja saavad ravi GnRH agonistiga, nagu leuproreliin ja alluvad ravile androgeeni biosünteesi inhibiitorite või androgeeni retseptorite inhibiitoritega, võib ravi GnRH agonistiga jätkata.

Lapsed

ELIGARD 45 mg ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 eluaastat ei ole tõestatud (vt ka lõik 4.3).

Patsientide erirühmad

Maksa- ega neerukahjustustega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud.

Manustamisviis

ELIGARD 45 mg tuleb ette valmistada, manustamiskõlblikuks muuta ja manustada ainult neid protseduure valdavate tervishoiutöötajate poolt. Ravimi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid tuleb rangelt järgida (vt lõigud 4.4 ja 6.6). Kui ravim ei ole ettevalmistatud korrektselt, ei tohi seda manustada.

Kahe steriilse süstli sisu tuleb omavahel segada vahetult enne ELIGARD 45 mg manustamist nahaaluse süstena.

Loomkatsetest saadud andmete põhjal tuleb rangelt vältida ravimi süstimist arterisse või veeni.

Nagu ka teiste nahaaluse süstena manustatavate ravimite puhul, peab süstekohta perioodiliselt vahetama.

4.3 Vastunäidustused

ELIGARD 45 mg on vastunäidustatud naistel ja lastel.

Ülitundlikkus leuproreliinsetaadi, teiste GnRH agonistide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Patsiendid, kellele on tehtud orhidektoomia (sarnaselt teiste GnRH agonistidega ei kutsu ELIGARD 45 mg esile testosterooni taseme edasist langust pärast kirurgilist kastratsiooni).

Monoteraapiana eesnäärmevähi puhul patsientidel, kellel on sedastatud seljaaju kompressioon või spinaalsed metastaasid (vt ka lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Korrektne manustamiskõlblikuks muutmine

On teatatud käsitsemisvigadest, mis võivad ilmned igal ettevalmistamise etapil ja mille tulemuseks võib olla toime puudumine. Ravimi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid tuleb rangelt järgida (vt lõik 6.6). Oletatava või teadaoleva käsitsemisvea korral tuleb patsiente vastavalt jälgida (vt lõik 4.2).

Androgeensupressioonravi võib pikendada QT-intervalli

Patsientidel, kellel on esinenud või esinevad QT-intervalli pikenemise riskifaktorid ning patsientidel, kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.5) peavad arstid enne ravi alustamist ELIGARD 45 mg'ga hindama kasu/riski suhet, sealhulgas võimalikku *torsade de pointes*'i esinemist.

Kardiovaskulaarsed haigused

Seoses GnRH agonistide kasutamisega meestel on teatatud müokardiinfarkti, kardialse äkksurma ja insuldi suurenenud riskist. Olemasolevate andmete põhjal on see risk madal, kuid seda tuleb prostata vähiga patsientidele ravi määramisel koos kardiovaskulaarsete riskifaktoritega hoolikalt hinnata. GnRH agoniste saavaid patsiente peab kardiovaskulaarse haiguse sümptomite suhtes jälgima ning ravima vastavalt kliinilisele praktikale.

Mööduv testosteroonitaseme tõus

Nagu teisedki GnRH agonistid, põhjustab leuproreliinatsetaat esimesel ravinädalal testosterooni, dihidrotestosterooni ja happelise fosfataasi sisalduse mööduvat suurenemist seerumis. Patsientidel võib tekkida sümptomite halvenemine või uued sümptomid, sealhulgas luuvalu, neuropaatia, hematuuria, ureetra või põie väljavoolutakistus (vt lõik 4.8). Ravi jätkumisel need sümptomid tavaliselt kaovad.

Kaaluda tuleks sobiva antiandrogeeni täiendavat manustamist, alustades 3 päeva enne leuproreliinravi algust ja jätkates seda esimese kahe...kolme ravinädala jooksul. Olemasolevatel andmetel väldib see seerumi testosteroonisisalduse esialgse suurenemise poolt esile kutsutud haigusnähte.

Kirurgilisele kastratsioonile järgnev ELIGARD 45 mg manustamine ei põhjusta testosteroonitaseme edasist vähenemist meespatsientide vereseerumis.

Luutihedus

Meditiinikirjanduses on andmeid vähenenud luutihedusest meestel, kellele on tehtud orhidektoomia või keda on ravitud GnRH agonistidega (vt lõik 4.8).

Antiandrogeenravi suurendab oluliselt osteoporoosist tingitud luumurdude riski. Selle kohta on saadaval ainult piiratud hulgal andmeid. Osteoporoosist tingitud luumurdusid täheldati 5% patsientidest pärast 22 kuud kestnud farmakoloogilist androgeenide deprivatsiooni ja 4% patsientidest, kes olid saanud sellist ravi 5...10 aasta vältel. Osteoporoosist põhjustatud luumurdude risk on üldiselt kõrgem kui patoloogiliste luumurdude risk. Peale pikaajalise testosteroonipuuduse võivad osteoporoosi arengut mõjutada kõrge iga, suitsetamine ja alkohoolsete jookide tarbimine, rasvumine ja ebapiisav füüsiline koormus.

Hüpofüüsi apopleksia

Turuletulekujärgse järelvalve käigus on pärast GnRH agonistide manustamist harva teatatud hüpofüüsi apopleksiast (hüpofüüsi infarkti sekundaarne kliiniline sündroom), mis on enamasti ilmnenud kahe nädala jooksul, mõningatel juhtudel esimese tunni jooksul esimese annuse võtmisest. Hüpofüüsi apopleksia ilmnes äkilise peavalu, oksendamise, nägemise muutuse, oftalmopleegia, muutunud vaimse seisundi ja mõnikord kardiovaskulaarse kollapsina. Vajalik on kohene meditsiiniline abi.

Metaboolsed muutused

GnRH agonistiga ravitud meestel on teatatud hüperglükeemiast ja suuremast diabeediriskist. Hüperglükeemia võib väljendada diabeedi arenemist või diabeediga patsientidel vere glükoositaseme kõikumist. GnRH agonisti saaval patsiendil peab vereglükoosi ja/või glükosüleeritud hemoglobiini (HbA1c) taset perioodiliselt kontrollima ja ravima vastavalt hüperglükeemia või diabeedi ravijuhistele. GnRH agonistiga seotud metaboolsed muutused võivad hõlmata ka maksasteatoosi.

Krambid

Turuletulekujärgselt on täheldatud krampe leuproreliinatsetaatravi saavatel patsientidel, kellel on anamneesis soodustavad tegurid või mitte. Krampe tuleb ravida vastavalt kliinilisele praktikale.

Idiopaatiline intrakraniaalne hüpertensioon

Leuproreliini saavatel patsientidel on teatatud idiopaatilise intrakraniaalse hüpertensiooni (*pseudotumor cerebri*) tekkest. Patsiente tuleb hoiatada idiopaatilise intrakraniaalse hüpertensiooni nähtude ja sümptomite, sealhulgas tugeva või püsiva peavalu, nägemishäirete ja tinnituse suhtes. Idiopaatilise intrakraniaalse hüpertensiooni ilmnemisel tuleb kaaluda ravi lõpetamist leuproreliiniga.

Masked naha kõrvaltoimed

Seoses leuproreliiniraviga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist (SJS) ja toksilisest epidermaalsest

nekroolüüsid (TEN), mis võivad olla eluohtlikud või surmavad. Retsepti väljakirjutamise ajal tuleb patsiente teavitada nähtudest ja sümptomitest ning neid tuleb hoolikalt jälgida tõsiste nahareaktsioonide suhtes. Kui ilmnevad nendele reaktsioonidele viitavad nähud ja sümptomid, tuleb leuproreliini kasutamine viivitamatult lõpetada ning kaaluda alternatiivset ravi (vastavalt vajadusele).

Muud juhud

GnRH agonistide manustamisel on teatatud ureetra sulguse ja seljaaju kompressiooni juhtumitest, mis võib kaasa tuua paralüüsi koos letaalsete tüsistustega või ilma. Kui tekib seljaaju kompressioon või neerukahjustus, tuleb alustada nende komplikatsioonide standardse raviga.

Lüüsimba ja/või ajumetastaasidega patsiente, samuti kuseteede obstruktsiooniga patsiente tuleb esimesel paaril ravinädalal hoolikalt jälgida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimiga ELIGARD 45 mg ei ole läbi viidud farmakokineetilisi koostoime uuringuid. Ei ole teatatud leuproreliinatsetaadi koostoimetest teiste ravimitega.

Kuna androgeensupressioonravi võib pikendada QT-intervalli, siis tuleb ELIGARD 45 mg samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli või ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'i, näiteks nagu IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid) või III klassi (nt amiodaroon, sotalool, dofetiliid, ibutiliid) antiarütmikumid, metadoon, moksifloksatsiin, antipsühhootikumid jne, hoolikalt kaaluda (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ei ole asjakohane, kuna ELIGARD 45 mg on naistele vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ELIGARD 45 mg toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

Autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime võib halveneda väsimuse, pearingluse ja nägemishäirete tõttu, mis on võimalikud ravi kõrvaltoimed või tingitud põhihaigusest.

4.8 Kõrvaltoimed

ELIGARD 45 mg puhul täheldatavad kõrvaltoimed tulenevad peamiselt leuproreliinatsetaadi spetsiifilisest farmakoloogilisest toimest – teatud hormoonide taseme tõusust ja langusest. Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on kuumahood, iiveldus, halb enesetunne, väsimus ja mööduv paikne ärritus süstekohas. Kergeid või mööduvaid kuumahoogusid esineb ligikaudu 58% patsientidest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientide hulgas läbi viidud kliiniliste uuringute käigus ELIGARD 45 mg täheldati alljärgnevaid kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimete esinemissagedus on liigitatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Eligardi kliinilistes uuringutes ilmnenu kõrvaltoimed	
Infektsioonid ja infestatsioonid	
sage	nina-neelupõletik
aeg-ajalt	kuseteede infektsioon, paikne nahainfektsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
aeg-ajalt	suhkurtõve süvenemine
Psühhiaatrilised häired	
aeg-ajalt	ebatavalised unenäod, depressioon, libiido langus

Närvisüsteemi häired	
aeg-ajalt	pearinglus, peavalu, hüpesteesia, unetus, maitsetundlikkuse häired, lõhnatundlikkuse häired, peapööritus
harv	ebanormaalsed tahtmatud liigutused
teadmata	idiopaatiline intrakraniaalne hüpertensioon (<i>pseudotumor cerebri</i>) (vt lõik 4.4)
Südame häired	
teadmata	QT-intervalli pikenemine (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Vaskulaarsed häired	
väga sage	kuumahood
aeg-ajalt	hüpertensioon, hüpotensioon
harv	äkiline teadvuskadu, minestus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
aeg-ajalt	ninavoolus, hingeldus
teadmata	interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	
sage	iiveldus, kõhulahtisus, gastroenteriit/koliit
aeg-ajalt	kõhukinnisus, suukuivus, düspepsia, oksendamine
harv	kõhupuhitus, röhitised
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
väga sage	täppverevalumid, naha punetus
sage	sügelus, öine higistamine
aeg-ajalt	niiske nahk, suurenenud higistamine
harv	juuste väljalangemine, nahalööve
teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN) (vt lõik 4.4), toksiline nahalööve, multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
sage	liigesevalu, jäsemevalu, lihasvalu, külmavärinad, nõrkus
aeg-ajalt	seljavalu, lihaskrambid
Neerude ja kuseteede häired	
sage	urineerimissageduse muutus, raskendatud urineerimine, düsuuria, noktuuria, oliguuria
aeg-ajalt	põie spasm, hematuuria, sagenenud urineerimine, uriinipeetus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
sage	rindade tundlikkus, munandite atroofia, munandite valu, viljatus, rindade hüpertroofia, erektsioonihäired, peenise mõõtmete vähenemine
aeg-ajalt	günekomastia, impotentsus, munandite häire
harv	rinnavalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
väga sage	väsimus, põletustunne süstekohas, süstekoha tundlikkuse häired
sage	halb enesetunne, valu süstekohas, verevalu süstekohas, torkimistunne süstekohas
aeg-ajalt	süstekoha sügelus, süstekoha kõvastumine, letargia, valu, palavik
harv	süstekoha haavandumine
väga harv	süstekoha nekroos
Vere ja lümfisüsteemi häired	
sage	verepildi muutused, aneemia
Uuringud	
sage	vere kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, pikenenud vere hüübimisaeg
aeg-ajalt	alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, triglütseriidide sisalduse suurenemine veres, protrombiiniaja pikenemine, kehakaalu tõus

Teised leuproreliinatsetaadiga ravimisel esinenud kõrvaltoimed on perifeersed tursed, kopsuemboolia, südamepekslemine, müalgia, muutused nahatundlikkuses, lihasnõrkus, külmavärinad, lööve, mälukaotus ja nägemishäired. Selle rühma ravimite kestval kasutamisel on täheldatud lihasatroofiat. Harvadel juhtudel on pärast GnRH agonistide (nii lühi- kui pikaajaliselt toimivate) manustamist

esinenud infarkte varem sedastatud hüpofüüsi apopleksiast. Trombotsütopeeniat ja leukopeeniat on registreeritud harva. Teatatud on glükoositaluvuse muutustest.

GnRH agonistide analoogide manustamise järgselt on teatatud krampide esinemisest (vt lõik 4.4).

Lokaalsed kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud pärast ELIGARD 45 mg süstimist, kattuvad nendega, mis tihti kaasnevad samalaadsete subkutaanselt manustatavate ravimite kasutamisega. Üldiselt on need nahaalusele süstimisele järgnevad paiksed kõrvaltoimed olnud kerged ja lühiajalised.

GnRH agonistide analoogide manustamise järgselt on teatatud harva anafülaktilistest/ anafülaktoidsetest reaktsioonidest.

Luutiheduse muutused

Meditiinilises kirjanduses on andmeid vähenenud luutihedusest meestel, kellele on tehtud orhidektoomia või keda on ravitud GnRH agonistidega. Võib oletada, et pikaajalise ravi korral leuproreliiniga võivad ilmuda süveneva osteoporoosi tunnused. Osteoporoosist tingitud suurenenud luumurdude riski kohta (vt lõik 4.4).

Haigusnähtude ägenemine

Esimesel paaril nädalal võib ravi leuproreliinatsetaadiga põhjustada haiguse sümptomite ägenemist. Kui lüüsisamba metastaasid ja/või kuseteede obstruktsioon või hematuuria süvenevad, võivad tekkida neuroloogilised probleemid, näiteks alajäsemete nõrkus ja/või paresteesia või urineerimisega seotud sümptomite süvenemine.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

ELIGARD 45 mg kuritarvitamine ning tahtlik üleannustamine ei ole tõenäoline. Leuproreliinatsetaadi kliinilisel kasutamisel ei ole ilmnunud ravimi kuritarvitamist ega üleannustamist, ent kui see peaks juhtuma, tuleb patsienti jälgida ja vajadusel määrata sümptomaatiline toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gonadotropiini vabastavate hormoonide analoogid, ATC-kood: L02AE02

Leuproreliinatsetaat on naturaalselt esineva gonadotropiini vabastajahormooni (GnRH) sünteetiline nonapeptiidagonist, mis pidevalt manustatuna pärsib ajuripatsi gonadotropiini sekretsiooni ja surub maha testikulaarset steroidogeneesi meestel. See toime taandub pärast ravikuuri lõpetamist. Agonistil on tugevam toime kui naturaalsel hormoonil ning testosteroonisisalduse taastumiseni kuluv aeg võib olla individuaalselt erinev.

Leuproreliinatsetaadi manustamise tagajärjel suureneb esialgu tsirkuleeriva luteiniseeriva hormooni (LH) ja folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) sisaldus, mis viib gonadosteroidide, testosterooni- ja dihidrotestosteroonisisalduse mööduva suurenemiseni meestel. Leuproreliinatsetaadi pikaajalise manustamise tulemusena väheneb LH ja FSH sisaldus. Meestel langeb testosteroonisisaldus alla kastraadi taseme (≤ 50 ng/dl). Selline sisalduse vähenemine ilmneb Need taseme langused ilmnevad 3...4 nädala jooksul pärast ravi alustamist. Keskmiselt on testosterooni tase kuue kuu pärast $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, mis vastab hormooni tasemele pärast kahepoolset orhidektoomiat. Kõik keskses kliinilises uuringus osalenud patsiendid peale ühe, kes said leuproreliini annuses 45 mg, jõudsid nelja nädala pärast kastraadi tasemeteni. Valdaval enamusel patsientidest leiti testosterooni tase olevat alla

20 ng/dl, sealjuures ei ole veel kindlaks tehtud kogu sellest testosterooni taseme langusest tulenev kasulik mõju. PSA tase langes kuue kuu jooksul 97% võrra.

Pikaajalised uuringud on näidanud, et ravi jätkamine hoiab testosteroonisisalduse alla kastraadi taseme kuni seitse aastat ja arvatavasti piiramatuks ajaks.

Kliinilise uuringu programmi läbiviimise ajal ei mõõdetud vahetult kasvaja suurust, kuid kaudne pidurdav mõju kasvajale oli olemas, nagu nähtub 97% PSA keskmise taseme langusest ELIGARD 45 mg manustamisel.

III faasi randomiseeritud kliinilises uuringus, milles osales 970 lokaalselt levinud eesnäärmevähiga patsienti (eelkõige T2c...T4, mõned patsiendid ka T1c...T2b koos regionaalsete lümfisõlmede patoloogilise haaratusega), kellest 483 said lühiaegset (6 kuud) androgeene pärssivat ravi koos kiiritusraviga ja 487 pikaagset ravi (3 aastat), võrreldi mittehalvemuse analüüsis lühiaegset ning pikaagset kaasuvat ja adjuvantset hormoonravi GnRH agonistiga (triptoreliin või gosereliin). Üldine 5-aastane suremuse määr oli lühiaegse ja pikaagse ravi rühmas vastavalt 19,0% ja 15,2%. Täheldatud riskisuhe 1,42 koos ühepoolse 95,71% ülemise usalduspiiriga 1,79 või kahepoolse 95,71% usaldusvahemikuga 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ mittehalvemuse osas) näitab, et elulemus kiiritusravi ja 6-kuulise androgeene pärssiva ravi kombinatsiooni korral on väiksem kui kiiritusravi ja 3-aastase androgeene pärssiva ravi kombinatsiooni korral. Üldine elulemuse määr oli 5 aasta järel pikaajalise ja lühiajalise ravi korral vastavalt 84,8% ja 81,0%. Üldine elukvaliteet (hinnatuna QLQ-C30 alusel) ei erinenud rühmade vahel oluliselt ($p = 0,37$). Tulemustes domineerib patsientide populatsioon, kellel oli tegemist lokaalselt levinud vähiga.

Tõendusmaterjal suure riskiga piirdunud eesnäärmevähi näidustuse osas põhineb avaldatud uuringutel kiiritusravi ja GnRH analoogide, sealhulgas leuproreliinatsetaadi, kombinatsioonravi kohta. Analüüsi viie avaldatud uuringu (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 ja D'Amico et al., JAMA, 2004) kliinilisi andmeid, mis kõik näitavad GnRH analoogi ja kiiritusravi kombinatsiooni kasulikkust. Avaldatud uuringutes ei olnud võimalik selgelt eristada lokaalselt levinud eesnäärmevähi ja piirdunud suure riskiga eesnäärmevähi näidustustega patsientide populatsioone.

Kliinilised uuringud on näidanud, et kiiritusravi koos sellele järgneva 3-aastase androgeene pärssiva raviga on eelistatav kiiritusravile koos sellele järgneva 6-kuulise androgeene pärssiva raviga. Androgeene pärssiva ravi soovitatav kestus ravijuhendites on kiiritusravi saanud T3...T4 patsientidel 2...3 aastat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel suureneb leuproreliini keskmine kontsentratsioon seerumis 4,4 tundi pärast esimest süsti väärtuseni 82 ng/ml (C_{max}). Pärast igale süstile järgnenud esmast tõusu (pärast iga annuse manustamist järgnes platoofaas kestusega 3...168 päeva) püsis kontsentratsioon seerumis suhteliselt konstantsena (0,2...2 ng/ml). Puuduvad andmed ravimi kuhjumise kohta pärast korduvat manustamist.

Jaotumine

Tervetel meessoost vabatahtlikel, kellele manustati ravimit veenisiseses boolussüstena, oli leuproreliini keskmine tasakaalukontsentratsiooni faasi jaotusruumala 27 liitrit. *In vitro* seonduvus plasmavalkudega jäi vahemikku 43...49%.

Eritumine

Tervetele meessoost vabatahtlikele 1 mg leuproreliinatsetaadi veenisiseses boolusena manustamisel oli keskmine süsteemne kliirens 8,34 l/t, kaheruumilise mudeli põhjal oli terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 3 tundi.

ELIGARD 45 mg ei ole ekskretsiooni uuringuid läbi viidud.

ELIGARD 45 mg ei ole metabolismi uuringut läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Leuproreliinatsetaadi prekliinilised uuringud kinnitasid mõlemast soost isenditel ravimi farmakoloogilistel omadustel põhinevat mõju reproduktiivsele süsteemile. Need toimed olid pöörduvad teatud aja jooksul pärast ravi lõpetamist. Leuproreliinatsetaadi manustamisel ei sedastatud teratogeenset toimet. Katsetes küülikutega avaldus embrüotoksilisus/letaalsus, mis põhineb leuproreliinatsetaadi farmakoloogilisel toimel reproduktiivsele süsteemile.

Kartsinogeensuse uuringud viidi läbi rottidel ja hiirtel 24 kuu jooksul. Rottidel täheldati hüpofüüsi apopleksia esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist pärast ravimi nahaalust manustamist annustes 0,6...4 mg/kg ööpäevas. Hiirtel sellist toimet ei leitud.

Mitmete *in vitro* ja *in vivo* uuringute andmetel ei ole leuproreliinatsetaat ja kord kuus manustatav preparaas ELIGARD 45 mg mutageensed.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Lahusti (süstel A): DL-piim- ja glükoolhappe kopolümeer (85:15)
N-metüülpürrolidoon

Pulber (süstel B): puuduvad

6.2 Sobimatus

Süstlis B sisalduvat leuproreliini tohib segada ainult süstlis A sisalduva lahustiga ning seda ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast ravimi külmkapist väljavõtmist võib seda hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni neli nädalat.

Pärast aluse esmakordset avamist tuleb süstelahuse pulber ja lahusti otsekohe muuta manustamiskõlblikuks ning manustada patsiendile.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: kasutada otsekohe, kuna lahuse viskoossus aja jooksul tõuseb.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Enne süstimist peab ravim olema toatemperatuuril. Selleks võtta originaalpakend ligikaudu 30 minutit enne kasutamist külmkapist välja. Pärast ravimi külmkapist väljavõtmist võib seda hoida originaalpakendis toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni neli nädalat.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eel-ühendatud süstlasüsteem, millesse kuuluvad:

- üks tsüklilise olefiini kopolümeersüstel (süstel B) sisaldab pulbrit
- üks polüpropüleensüstel (süstel A) sisaldab lahustit
- lukustusnupuga konnektor süstlile A ja B.

Süstli A on termoplastkummist kolviotsik. Süstli B kolviotsik on valmistatud klorobutüülkummist.

Saadaval on järgmise suurusega pakendid.

- Pakend, mis sisaldab termovormitud alust ja steriilset 18G nõela kartongkarbis. Alus sisaldab eelühendatud süstlasüsteemi ja kuivatusaine kotikest.
- Koondpakk, mis sisaldab 2 komplekti eelühendatud süstlasüsteemi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Laske preparaadil soojeneda toatemperatuurini, võttes ravim ligikaudu 30 minutit enne kasutamist külmkapist välja.

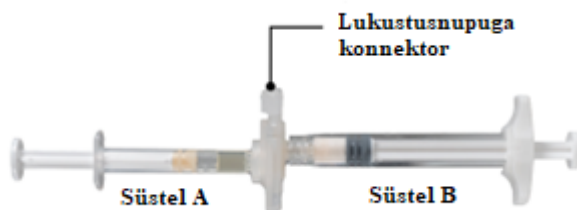
Kõigepealt valmistage patsient süstimiseks ette, seejärel valmistage preparaat vastavalt allpool toodud juhenditele. Kui ravim ei ole süstimiseks ette valmistatud täpselt vastavalt juhendile, võib selle mõju olla oodatust nõrgem ja seetõttu ei tohi seda manustada juhul, kui ei ole järgitud manustamiskõlblikuks muutmise juhendit.

1. aste

Avage puhtal tööpinnal alus, rebige nurkadest ära kile, et tühjendada selle sisu. Visake ära kuivatusaine kotike. Eemaldage eelühendatud süstlasüsteem (joonis 1.1) aluselt. Avage ohutusnõela pakend (joonis 1.2), tõmmates ära vahepaberi. **Märkus:** süstel A ja süstel B ei tohiks olla veel ühendatud.

Joonis 1.1

Aluse sisu: eelühendatud süstlasüsteem



Joonis 1.2

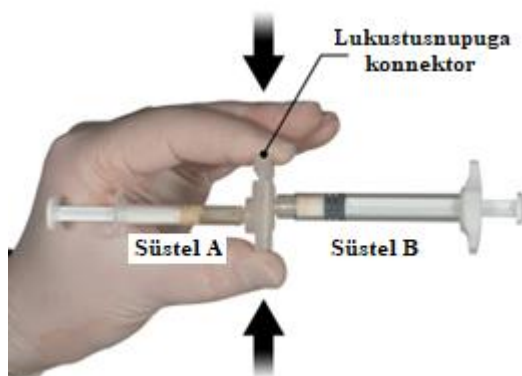
Aluse all: ohutusnõel ja kork



2. aste

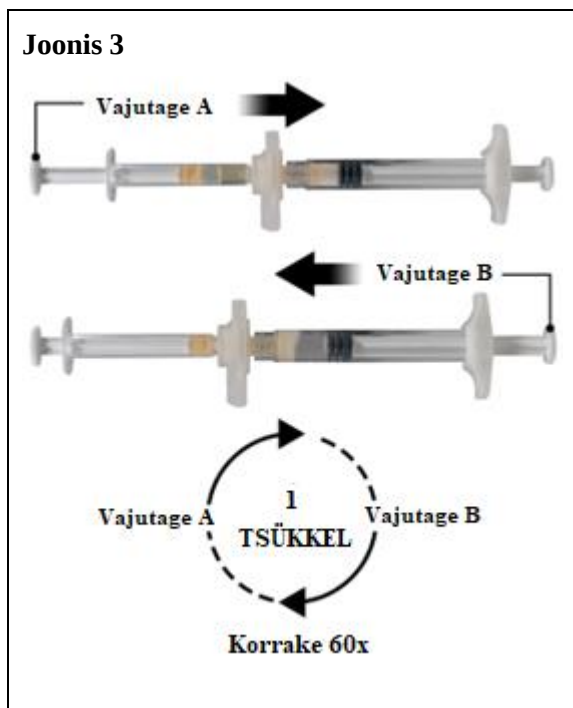
Võtke konnektori lukustusnupp sõrme ja pöidla vahele ning vajutage (joonis 2) kuni kuulete ühenduse klõpsatust. Kaks süstlit on ühendatud. Konnektori aktiveerimiseks ei ole vaja mingit erilist süstlasüsteemi käsitlemist. Ärge painutage süstlasüsteemi (olge teadlik, et see võib põhjustada lekkeid, kuna võite süstlid osaliselt lahti keerata).

Joonis 2



3. aste

Hoides süstleid horisontaalasendis, laske lahuse sisu süstlist A leuproreliinatsetaadi pulbrisse, mis on süstlis B. Homogeense, viskoosse lahuse saamiseks tuleb süsteemi horisontaalasendis hoides segada ravimit hoolikalt 60 tsüklit, vajutades mõlema süstli sisu õrnalt edasi-tagasi (tsükel on üks kolvi vajutus süstli A jaoks ja üks kolvi vajutus süstli B jaoks) (joonis 3). Ärge painutage süstlasüsteemi (olge teadlik, et see võib põhjustada lekkeid, kuna võite süstlid osaliselt lahti keerata).



Täielikult segunenuna on lahus värvitu-valge kuni kahvatukollane (sh valge-kahvatukollase varjundid).

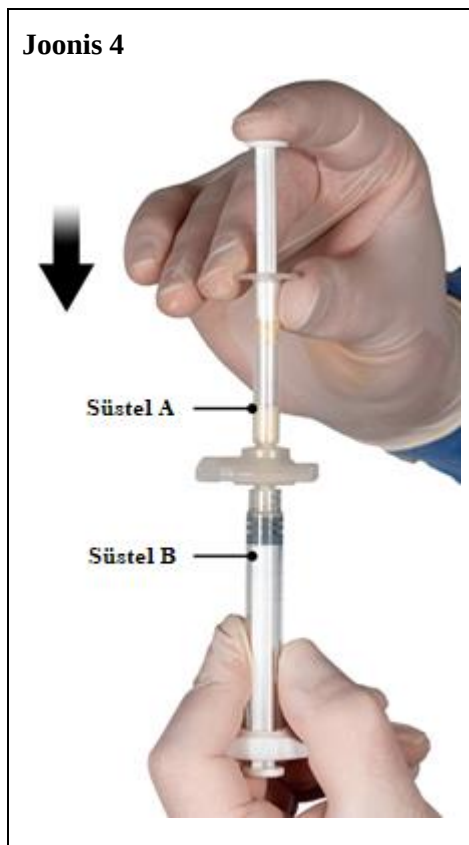
Oluline: pärast segamist asuge kohe järgmise sammu juurde, sest seistes muutub toode viskoossemaks. Ärge pange valmissegatud ravimit külmkappi.

Pange tähele: ravim tuleb valmis segada nagu kirjeldatud; raputamine EI TAGA toote piisavat segunemist.

4. aste

Pärast segamist hoidke süstleid vertikaalasendis nii, et süstel B on allpool. Süstlid peavad olema kindlalt ühendatud. Tõmmake kogu segatud ravim süstlisse B (laiem süstel), vajutades süstli A kolbi allapoole ja kergelt tõmmates süstli B kolbi väljapoole (joonis 4).

Joonis 4



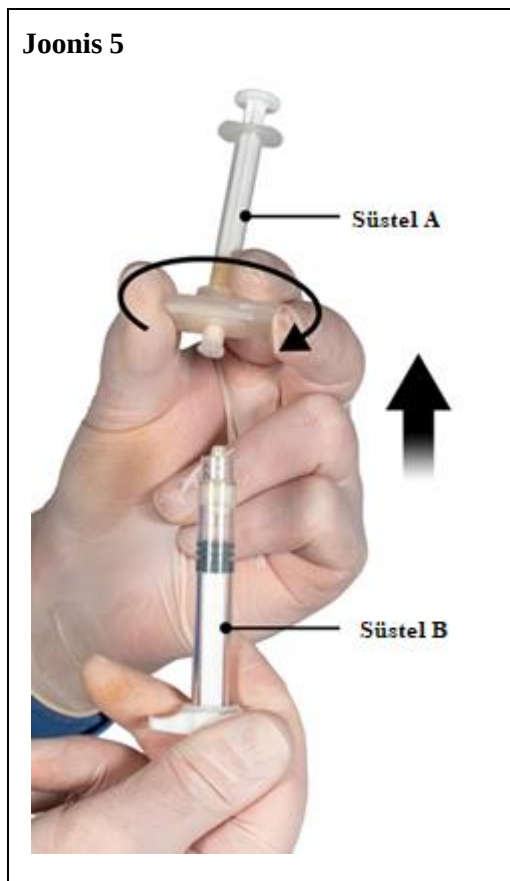
5. aste

Kui olete kindel, et süstli A kolb on täielikult alla vajutatud, hoidke konnektorit ja alustage selle eraldamist süstlist B. Süstel A jääb konnektoriga ühendatuks (joonis 5). Hoolitsege, et ravimit ei lekiks, kuna sellisel juhul ei kinnitu nõel piisavalt.

Pange tähele: lahuses võib olla üks suur või mitu väikest õhumulli - see on lubatav.

Palun ärge suruge neid veel süstlist B välja, kuna sellisel juhul võib osa ravimit kaotsi minna!

Joonis 5



6. aste

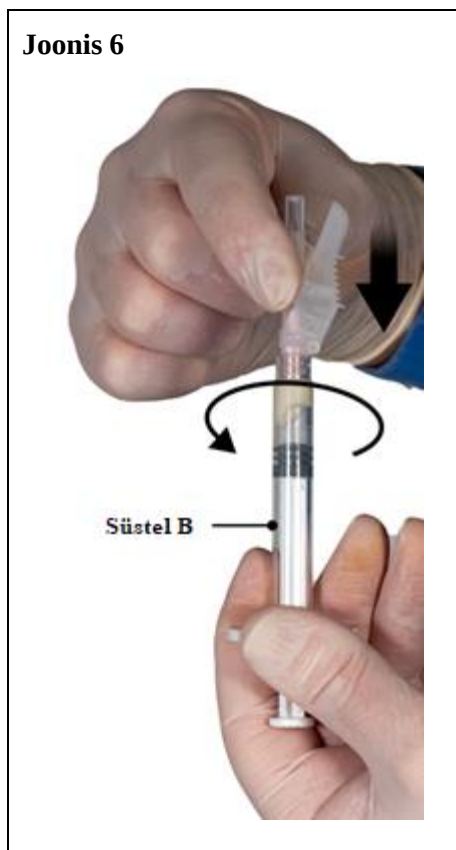
- Hoidke süstlit B püstiasendis ja hoidke valgest kolvist kinni, et vältida ravimi väljumist.
- Kinnitage nõel süstli B külge, hoides süstlit paigal ja keerates nõela õrnalt päripäeva ligikaudu kolm neljandikku pööret, kuni nõela fikseerumiseni (joonis 6).

Ärge keerake liiga tugevalt, sest see võib põhjustada nõela kinnituse mõranemist ja põhjustada süstimise ajal ravimi lekkimist. Samuti võib kahjustuda turvakaitse, kui nõela keeratakse liiga suure jõuga.

Kui nõela kinnitus peaks mõranema, olema kahjustunud või esinema leke, ei tohi toodet kasutada. Kahjustunud nõela ei tohi asendada/välja vahetada ja ravimit ei tohi süstida. Kogu toode tuleb ohutult minema visata.

Nõela kinnituse kahjustumise korral tuleb kasutada uut asendustoodet.

Joonis 6

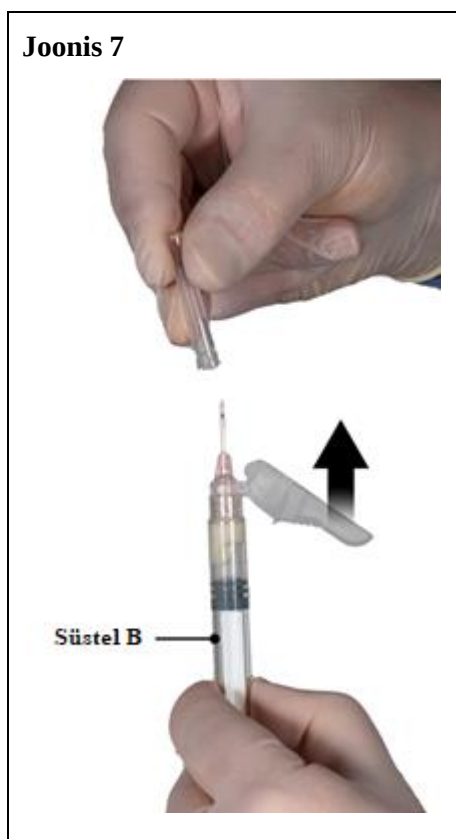


7. aste

Vahetult enne manustamist lükake turvakaitse nõelalt eemale ning eemaldage nõelakaitse (joonis 7).

Oluline: ärge tehke midagi nõela ohutusmehhanismiga enne manustamist. Kui nõela kinnitus on kahjustunud või lekib, ei tohi toodet kasutada. Kahjustunud nõela ei tohi asendada ja ravimit ei tohi süstida. Kui nõela kinnitus on kahjustunud, kasutage teist ELIGARD'i toodet.

Joonis 7



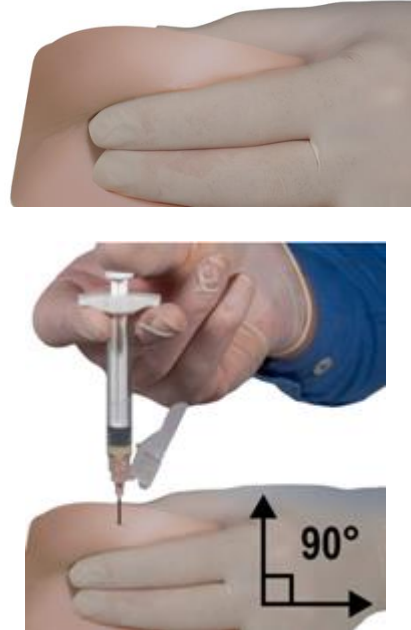
8. aste

Enne manustamist suruge suured õhumullid süstlist B välja. Manustage ravim naha alla, hoides samaaegselt turvakaitset nõelast eemal.

Manustamise protseduur

- Valige süstekoht kõhul, tuharate ülaosas või muu süstekoht, kus on piisav kogus nahaalust kudet, millel ei ole liigset pigmenti, kahjustusi ega karvu ning mida ei ole hiljuti kasutatud.
- Puhastage süstekoht alkoholitampooniga (ei ole lisatud).
- Kasutades põialt ja nimetissõrme, haarake süstekoha nahavoldist.
- Kasutades oma domineerivat kätt, sisestage nõel kiiresti 90° nurga all naha alla. Nõela sisestamise sügavus sõltub nahaaluse koe kogusest ja seisundist ning nõela pikkusest. Pärast nõela sisestamist vabastage nahk.
- Süstige ravim, surudes kolbi aeglaselt ja ühtlaselt kuni süstel on tühi. Palun veenduge, et kogu ravimi kogust süstlist B on süstitud, enne kui eemaldate nõela.
- Eemaldage nõel kiiresti sama 90° nurga all, mida kasutasite nõela sisestamisel ja hoides kolbi surve all.

Joonis 8



9. aste

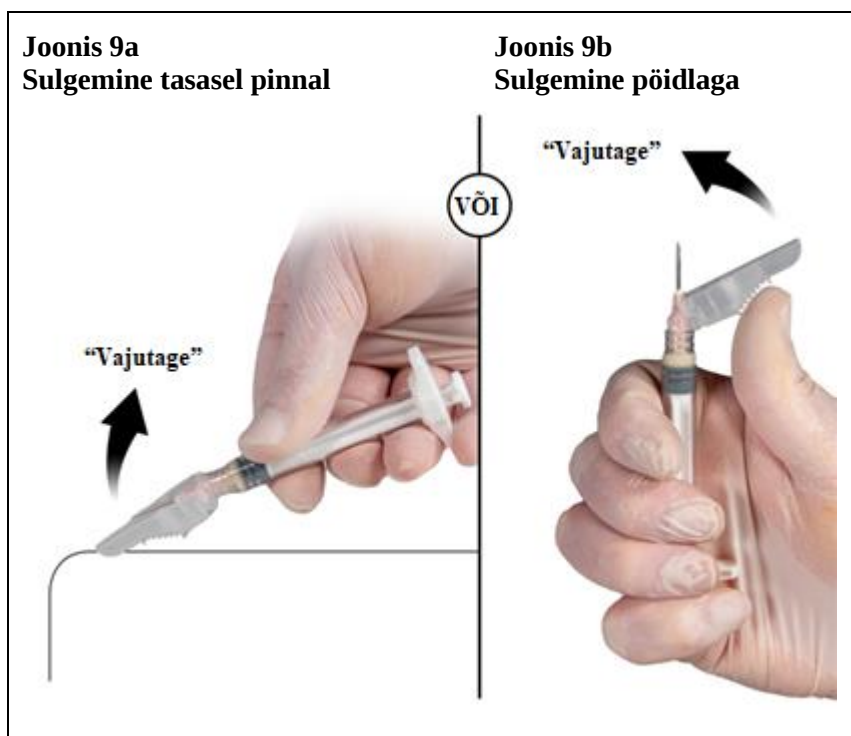
Pärast süstimist lukustage turvakaitse, kasutades mõnda allpool loetletud meetodit.

1. Sulgemine tasasel pinnal

Vajutage turvakaitse, laiem pool all, siledale pinnale (joonis 9a), et katta nõel ja lukustada kaitse. Lukustumist kinnitab kuuldav ja tuntav “klõps”. Lukustatud olekus on nõela ots täielikult kaetud.

2. Sulgemine pöidlaga

Vajutades pöidlaga turvakaitsele (joonis 9b) katke nõela ots ja lukustage kaitse. Lukustumist kinnitab kuuldav ja tuntav “klõps”. Lukustatud olekus on nõela ots täielikult kaetud.



Kui turvakaitse on lukustatud, visake nõel ja süstel koheselt teravate esemete jaoks ette nähtud konteinerisse.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milan
Italia

8. MÜÜGILOA NUMBER

557507

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.09.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2024