

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ELIGARD 45 mg milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename milteliais injekciniam tirpalui užpildytame švirkšte yra 45 mg leuprorelino acetato (atitinka 41,7 mg leuprorelino).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

Milteliai (B švirkštas):

Baltas arba beveik baltas milteliais užpildytas švirkštas

Tirpiklis (A švirkštas):

Skaidriu, bespalviu ar gelsvu tirpalu užpildytas švirkštas

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ELIGARD 45 mg skirtas nuo hormonų priklausomo progresavusio prostatos vėžio bei nuo hormonų priklausomo didelės rizikos lokalaus ir lokaliai progresavusio prostatos vėžio gydymui kartu su radioterapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiems vyrams

ELIGARD 45 mg vaistinį preparatą gali skirti tik sveikatos priežiūros specialistas galintis stebėti organizmo reakciją į gydymą.

ELIGARD 45 mg vartojamas kaip viena poodinė injekcija kas 6 mėnesius. Suleidus tirpalą susiformuoja kieta vaistinio preparato sanakaupa, kuri 6 mėnesius pastoviai išskiria veikliąją medžiagą – leuprorelino acetatą.

Paprastai progresavusio prostatos vėžio gydymas ELIGARD 45 mg vaistiniu preparatu yra ilgalaikis gydymas, kurio negalima nutraukti įvykus remisijai ar pagerėjimui.

ELIGARD 45 mg galima vartoti didelės rizikos lokalaus ar lokaliai progresavusio prostatos vėžio neoadjuvantiniam arba adjuvantiniam gydymui kartu su radioterapija.

Organizmo reakcija į ELIGARD 45 mg turėtų būti stebima pagal klinikinius parametrus ir prostatos specifinio antigeno (PSA) kiekį serume. Klinikiniai tyrimai parodė, kad per pirmąsias tris gydymo paras didžiajai daliai pacientų, kuriems nebuvo atlikta orchiektomija, testosterono kiekis padidėja, o po to per 3-4 savaites nukrinta žemiau lygio esant medicininei kastracijai. Pasiektas kastracijos lygis išlieka, kol gydymas vaistais yra tęsiamas (<1% testosterono kiekio šuolių). Jei paciento reakcija nėra optimali, reikėtų patikrinti, ar testosterono koncentracija serume yra pasiekusi arba išlaikiusi

kastracijos lygi. Klinikinio veiksmingumo stoką gali sukelti neteisingas paruošimas, tirpinimas arba suleidimas, todėl esant tokiems atvejams ar juos įtariant, turėtų būti įvertintas testosterono kiekis (žr. 4.4 skyrių).

Metastazavusiu, kastracijai atspariu prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nėra atlikta chirurginė kastracija, vartojantiems GISH agonistus, tokius kaip leuprorelinas, ir kuriems galima taikyti gydymą androgenų biosintezės inhibitoriais arba androgenų receptorių inhibitoriais, gydymas GISH agonistais gali būti tęsiamas.

Vaikų populiacija

ELIGARD 45 mg saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Ypatingos pacientų populiacijos

Pacientų, kurių kepenų ar inkstų funkcija sutrikusi, klinikinių tyrimų neatlikta.

Vartojimo metodas

ELIGARD 45 mg turi būti paruoštas, ištirpintas ir suleistas tik sveikatos priežiūros specialistų, kurie yra susipažinę su šiomis procedūromis. Reikia griežtai laikytis vaistinio preparato paruošimo ir vartojimo instrukcijos (žr. 4.4 ir 6.6 skyrius). Jei vaistinis preparatas nėra tinkamai paruoštas, jo negalima vartoti.

Dviejų iš anksto užpildytų švirkštų turinys turi būti sumaišytas iškart prieš atliekant ELIGARD 45 mg poodinę injekciją.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad reikia imtis visų atsargumo priemonių, kad vaistai nebūtų suleisti į arteriją ar veną.

Kaip ir leidžiant po oda kitus medikamentus, injekcijos vietą reikia reguliariai keisti.

4.3 Kontraindikacijos

ELIGARD 45 mg negalima skirti moterims ir vaikams.

Padidėjęs jautrumas leuprorelino acetatui, kitiems GISH agonistams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientai, kuriems anksčiau buvo atlikta orchiektomija (kaip ir kiti GISH agonistai, chirurginės kastracijos atveju, ELIGARD 45 mg nesukelia tolesnio testosterono kiekio kraujo serume mažėjimo).

Monoterapija tiems prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems nustatyta nugaros smegenų kompresija arba metastazės stubure (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Teisingas paruošimas. Buvo pranešta apie vaistinio preparato paruošimo klaidas, kurių gali būti bet kuriame paruošimo proceso etape ir kurios gali lemti nepakankamą veiksmingumą. Reikia griežtai laikytis vaistinio preparato paruošimo ir vartojimo instrukcijos (žr. 6.6 skyrių). Įtariant arba žinant apie vaistinio preparato paruošimo klaidas, reikia tinkamai stebėti pacientus (žr. 4.2 skyrių).

Dėl androgenų koncentraciją mažinančio gydymo (deprivacijos) gali pailgėti QT intervalas. Jeigu anamnezėje užfiksuotas pailgėjęs QT intervalas arba yra jo pailgėjimo rizikos veiksnių arba pacientas kartu vartoja vaistinių preparatų, kurie gali prailginti QT intervalą (žr. 4.5 skyrių), tai gydytojas, prieš skirdamas ELIGARD 45 mg, turi įvertinti rizikos ir naudos santykį, įskaitant *Torsade de pointes* pavojų.

Širdies ir kraujagyslių ligos. Gauta pranešimų apie padidėjusios vyrų miokardo infarkto, staigios mirties nuo širdies ligos ir insulto rizikos ryšį su GISH agonistų vartojimu. Apskaičiuoti šansų santykiai rodo, kad ši rizika yra maža, tačiau parenkant prostatos vėžio gydymą reikia ją kruopščiai įvertinti atsižvelgiant į kitus širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnius. Būtina stebėti GISH agonistus vartojančius pacientus dėl galimų prasidedančios širdies ir kraujagyslių ligos simptomų bei požymių, prirėkus imtis įprastų klinikinės praktikos priemonių.

Laikinas testosterono koncentracijos padidėjimas. Leuporelino acetatas, kaip ir kiti GISH agonistai, sukelia laikiną testosterono, dihidrotestosterono ir rūgštinės fosfatazės koncentracijos serume padidėjimą pirmąjį gydymo savaitę. Pacientų jaučiami simptomai gali sustiprėti arba gali atsirasti naujų simptomų: kaulų skausmas, neuropatija, hematurija arba šlapimtakio ar ištekėjimo iš šlaplės obstrukcija (žr. 4.8 skyrių). Šie simptomai paprastai išnyksta tęsiant gydymą.

Papildomas tinkamo antiandrogeno vartojimas gali būti skiriamas 3 dienas prieš pradedant gydymą leuporelinu ir tęsiamas pirmąsias 2 – 3 gydymo savaites. Tai padeda išvengti pradinio testosterono lygio padidėjimo sukeliamų pasekmių.

Po chirurginės kastracijos, ELIGARD 45 mg nesukelia tolesnio testosterono kiekio kraujo serume mažėjimo vyriškos lyties pacientams.

Kaulų tankis. Medicininėje literatūroje yra duomenų, kad vyrams, kuriems pašalinta viena arba abi sėklidės ar kurie buvo gydomi GISH agonistais, buvo pastebėtas kaulų tankio mažėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Antiandrogenų terapija ženkliai padidina lūžių dėl osteoporozės riziką. Apie tokius atvejus turima mažai duomenų. Lūžiai dėl osteoporozės buvo nustatyti 5% pacientų po 22 mėnesių trukmės medikamentinio androgenų lygį mažinančio gydymo ir 4% pacientų po 5 – 10 metų trukmės gydymo. Paprastai lūžių dėl osteoporozės rizika yra didesnė nei patologinių lūžių rizika. Be ilgalaikio testosterono trūkumo, osteoporozės vystymuisi įtakos gali turėti amžius, rūkymas ir alkoholio vartojimas, nutukimas bei nepakankamas mankštinimasis.

Hipofizės apopleksija. Po vaistinio preparato patekimo į rinką pastebėti reti hipofizės adenomų atvejai (antrinis klinikinis hipofizės infarkto sindromas), kurie atsirado po GISH agonistų vartojimo. Dauguma tokių atvejų pasitaikė per pirmas 2 savaites po pirmos dozės suvartojimo, keletas – valandos bėgyje. Šiais atvejais hipofizės adenomų atsiradimas pasireiškė tokiais simptomais: staigus galvos skausmas, vėmimas, regėjimo sutrikimas, oftalmoplegija, pakitusi sąmonės būseną ir, kai kuriais atvejais, širdies ir kraujagyslių kolapsas. Būtina neatidėliotina medicininė priežiūra.

Metaboliniai pokyčiai. Gauta pranešimų apie hiperglikemiją ir padidėjusią diabeto riziką GISH agonistų vartojantiems vyrams. Hiperglikemija gali rodyti prasidedantį cukrinį diabetą arba (diabetu sergantiems pacientams) pablogėjusią glikemijos kontrolę. Būtina periodiškai tirti gliukozės ir (arba) glikozilinto hemoglobino (HbA1c) koncentraciją GISH agonistų vartojančių pacientų kraujyje, prirėkus gydyti hiperglikemiją ar diabetą įprastomis priemonėmis. Metaboliniai pokyčiai, susiję su GISH agonistais, taip pat gali apimti kepenų suriebinimą.

Traukuliai. Po vaistinio preparato patekimo į rinką pastebėti traukulių atvejai leuporelino acetatą vartojantiems pacientams, kuriems prieš tai buvo arba nebuvo tai lemiančių veiksnių. Esant traukuliams reikia imtis įprastų klinikinės praktikos priemonių.

Idiopatinė intrakranijinė hipertenzija. Buvo pranešta apie idiopatinę intrakranijinę hipertenziją (*pseudotumor cerebri*) pacientams, vartojantiems leuporelino. Pacientus reikia įspėti dėl idiopatinės intrakranijinės hipertenzijos požymių ir simptomų, įskaitant stiprų ar pasikartojantį galvos skausmą, regos sutrikimus ir ūžesį. Jei pasireiškia idiopatinė intrakranijinė hipertenzija, reikia apsvarstyti leuporelino vartojimo nutraukimą.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos. Buvo gauta su gydymu leuporelinu susijusių pranešimų apie sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę (TEN), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba

mirtinos. Recepto išrašymo metu pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti, ar nepasireiškia sunkios odos reakcijos. Pasireiškus šių reakcijų požymiams ir simptomams, leuporelino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir (prireikus) apsvarstyti alternatyvius gydymo būdus.

Kiti poveikiai. Vartojant GISH agonistus, buvo pranešta apie šlapimtakių obstrukcijos ir nugaros smegenų spaudimo atvejus, kurie gali kelti paralyžiaus su mirtinomis komplikacijomis ar be jų, pavojų. Jei išsivysto nugaros smegenų spaudimas ar inkstų veiklos sutrikimas, reikia taikyti standartinį šių komplikacijų gydymą.

Pacientai su stuburo ir (arba) smegenų metastazėmis bei pacientai, kuriems yra šlapimtakių obstrukcija, pirmomis gydymo savaitėmis turėtų būti atidžiai stebimi.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Su ELIGARD 45 mg nebuvo atlikta jokių farmakokinetinių vaistų tarpusavio sąveikos tyrimų. Jokių pranešimų apie leuporelino acetato sąveiką su kitais vaistiniais preparatais nebuvo gauta.

Dėl androgenų koncentraciją mažinančio gydymo (deprivacijos) gali pailgėti QT intervalas, todėl būtina kruopščiai apsvarstyti, ar tikslinga skirti ELIGARD 45 mg kartu su vaistiniais preparatais, kurie ilgina QT intervalą arba gali sukelti *Torsade de pointes*, t.y. IA klasės antiaritminiais (pvz., chinidinu, dizopiramidą), III klasės antiaritminiais vaistiniais preparatais (pvz., amjodaronu, sotaloliu, dofetilidu, ibutilidu), metadonu, moksifloksacinu, antipsichoziniais ir kt. vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Netaikoma, nes moterims ELIGARD 45 mg vartoti negalima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ELIGARD 45 mg poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta.

Gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus gali susilpnėti dėl galimų nepageidaujamų šio vaisto poveikių - nuovargio, galvos svaigimo, regos sutrikimo arba dėl pačios ligos.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant ELIGARD 45 mg, yra susijusios su konkrečiu leuporelino acetato farmakologiniu poveikiu, t.y. tam tikrų hormonų koncentracijos sumažėjimu ir padidėjimu. Dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos yra karščio bangos, pykinimas, bendras negalavimas ir nuovargis, taip pat trumpalaikis odos sudirginimas injekcijos vietoje. Lengvos ar vidutinio stiprumo karščio bangos pasitaiko 58 % pacientų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau yra pateikti nepageidaujami reiškiniai, pastebėti atliekant ELIGARD 45 mg klinikinius tyrimus su pacientais, kuriems diagnozuota progresavusi prostatos karcinoma. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $> 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $> 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

<i>1 lentelė. Nepageidaujami poveikiai pastebėti atliekant klinikinius tyrimus su ELIGARD</i>	
Infekcijos ir infestacijos	
dažni	nosiaryklės uždegimas
nedažni	šlapimo takų infekcija, vietinė odos infekcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
nedažni	cukrinio diabeto pablogėjimas
Psichikos sutrikimai	

I lentelė. Nepageidaujami poveikiai pastebėti atliekant klinikinius tyrimus su ELIGARD	
nedažni	nenormalūs sapnai, depresija, sumažėjęs libido
Nervų sistemos sutrikimai	
nedažni	galvos svaigimas, galvos skausmas, nemiga, skonio jutimo sutrikimai, uoslės sutrikimai, hipoastezija, vertigo
reti	nenormalūs, nevalingi judesiai
dažnis nežinomas	idiopatinė intrakranijinė hipertenzija (<i>pseudotumor cerebri</i>) (žr. 4.4 skyrių)
Kraujagyslių sutrikimai	
labai dažni	karščio pylimas
nedažni	hipertenzija, hipotenzija
Reti	alpimas ir kolapsas
Širdies sutrikimai	
dažnis nežinomas	pailgėjęs QT intervalas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpusienio sutrikimai	
nedažni	rinorėja, dispnėja
dažnis nežinomas	intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	
dažni	pykinimas, viduriavimas, gastroenteritas / kolitas
nedažni	vidurių užkietėjimas, burnos džiuvimas, dispepsija, vėmimas
reti	dujų susikaupimas žarnyne, raugėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
labai dažni	dėminės kraujosrūvos, eritema
dažni	niežėjimas, naktinis prakaitavimas
nedažni	odos lipnumas, padidėjęs prakaitavimas
reti	plikimas, odos bėrimas
dažnis nežinomas	Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas / Toksinė epidermio nekrolizė (SDS / TEN) (žr. 4.4 skyrių), toksinis odos išbėrimas, daugiaformė raudonė (eritema)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
dažni	sąnarių skausmai, galūnių skausmai, raumenų skausmai, sustingimas, silpnumas
nedažni	nugaros skausmas, raumenų mėšlungis
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
dažni	retas šlapinimasis, apsunkintas šlapinimasis, dizurija, nokturija, oligurija
nedažni	šlapimo pūslės spazmai, kraujas šlapime, per dažnas šlapinimasis, šlapimo susilaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
dažni	krūtų jautrumas, sėklidžių atrofija, sėklidžių skausmas, nevaisingumas, krūtų hipertrofija, erekcijos disfunkcija, sumažėjęs varpos dydis
nedažni	ginekomastija, impotencija, sėklidžių sutrikimai
reti	krūtų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
labai dažni	nuovargis, deginimas injekcijos vietoje, parestezijos injekcijos vietoje
dažni	bendras negalavimas, skausmas injekcijos vietoje, kraujosruvos injekcijos vietoje, gėlimas injekcijos vietoje
nedažni	niežėjimas injekcijos vietoje, injekcijos vietos sukietėjimas, letargas, skausmas, karščiavimas
reti	opų susidarymas injekcijos vietoje

<i>1 lentelė. Nepageidaujami poveikiai pastebėti atliekant klinikinius tyrimus su ELIGARD</i>	
labai reti	injekcijos vietos nekrozė
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai dažni	hematologiniai pokyčiai, anemija
Tyrimai dažni	padidėjęs kraujo kreatinfosfokinazės kiekis, ilgesnis koaguliacijos laikas
nedažni	padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, pailgėjęs protrombino laikas, padidėjusi kūno masė

Kiti nepageidaujami poveikiai, apie kuriuos pranešta gydant leuprorelino acetatu, yra periferinė edema, plaučių embolija, palpitacijos, mialgija, odos jutimų pokyčiai, raumenų silpnumas, šaltkrėtis, bėrimas, atminties susilpnėjimas, regos sutrikimai. Šios klasės vaistinius preparatus vartojant ilgą laiką buvo stebėta raumenų atrofija. Pranešimų apie iki gydymo buvusių hipofizės adenomų infarkto atvejus, paskyrus gydymą GISH agonistais (tiek trumpalaikio tiek ilgalaikio veikimo), pasitaiko retai. Yra buvę pranešimų apie retus trombocitopenijos ir leukopenijos atvejus. Taip pat pastebėta gliukozės tolerancijos pakitimų.

Vartojant GISH agonistų analogus buvo pranešta apie konvulsijas (žr. 4.4 skyrių).

Vietiniai nepageidaujami poveikiai, kurie buvo pastebėti po ELIGARD 45 mg injekcijų, yra tipiški nepageidaujami reiškiniai, stebimi naudojant ir kitus panašius po oda švirkščiamus vaistinius preparatus.

Paprastai šie vietiniai nepageidaujami reiškiniai, atsirandantys po poodinės injekcijos, yra nesunkūs ir trumpalaikiai.

Vartojant GISH agonistų analogus retai buvo pranešta apie anafilaksines / anafilaktoidines reakcijas.

Kaulų tankio pokyčiai

Medicinos literatūroje yra duomenų, kad vyrams, kuriems pašalinta viena arba abi sėklidės ar kurie buvo gydomi GISH agonistais, sumažėja kaulų tankis. Tikėtina, kad ilgai gydant leuprorelino acetatu gali išryškėti akivaizdesni osteoporozės požymiai. Apie padidėjusią lūžių dėl osteoporozės riziką žr. 4.4 skyrių.

Ligos požymių ir simptomų paūmėjimas

Gydymas leuprorelino acetatu gali sukelti ligos požymių ir simptomų paūmėjimą pirmosiomis gydymo savaitėmis. Dėl metastazių stubure ir (arba) šlapimtakių obstrukcijos ar hematurijos, gali atsirasti neurologinių problemų, tokių kaip silpnumas ir (arba) apatinių galūnių parestezijos arba sutrikti šlapinimasis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtą po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją, užpildę ir pateikę pranešimo formą Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais būdais.

4.9 Perdozavimas

Piktnaudžiavimo ar sąmoningo perdozavimo ELIGARD 45 mg galimybė yra maža. Nebuvo pranešimų apie piktnaudžiavimą leuprorelino acetatu ar jo perdozavimą klinikinėje praktikoje, tačiau pasitaikius perdozavimui, pacientą reikia stebėti ir, jei reikia, rekomenduojamas simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: gonadotropino išsiskyrimą skatinančio hormono analogai
ATC kodas: L02A E02

Leuprorelino acetatas yra sintetinis nepeptidinis natūralaus gonadotropino išsiskyrimą skatinančio hormono (GISH) agonistas, kuris, nuolatos vartojamas, slopina gonadotropino sekreciją hipofizėje ir steroidų susidarymą vyrų sėklidėse. Šis poveikis dingsta nutraukus gydymą vaistiniu preparatu. Šis agonistas veikia stipriau negu natūralus hormonas, todėl testosterono lygio atsistatymo laikotarpis gali būti skirtingas skirtingiems pacientams.

Leuprorelino acetato vartojimas iš pradžių padidina cirkuliuojančių liutenizuojančio hormono (LH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) kiekius, o dėl to laikinai padidėja vyrų lytinių steroidų, testosterono ir dihidrotestosterono, koncentracijos. Toliau vartojant leuproreliną, LH ir FSH kiekiai sumažėja. Vyrams testosterono koncentracija nukrenta žemiau kastracijos ribos (≤ 50 ng/dl). Šis sumažėjimas įvyksta po trijų – keturių savaičių nuo gydymo pradžios. Šeštą mėnesį vidutinis testosterono lygis yra $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl ir apytiksliai prilygsta testosterono kiekiui po abiejų sėklidžių pašalinimo. Vienam pacientui, kuriam pagrindinio klinikinio tyrimo metu buvo paskirta visa 45 mg leuprorelino acetato dozė, per keturias savaites testosterono kiekis pasiekė kastracijos lygmenį. Didžiajai daugumai pacientų testosterono kiekis nukrito žemiau 20 ng/dl, nors visa tokio žemo koncentracijos lygio nauda dar nenustatyta. PSA kiekis per šešis mėnesius sumažėjo 97 %.

Ilgalaikiai tyrimai parodė, kad tęsiant gydymą, testosterono kiekis žemiau kastracijos lygio išlieka septynerius metus ir, tikėtina, neribotą laiką.

Atliekant klinikinius tyrimus, navikų dydis nebuvo tiesiogiai matuotas, tačiau netiesiogiai apie ELIGARD 45 mg poveikį navikams liudija per šešis mėnesius 98% sumažėjusi vidutinė PSA reikšmė.

III fazės atsitiktinės atrankos klinikiniame tyrime dalyvavo 970 pacientų, sirgusių lokaliai progresavusiu prostatos vėžiu (dauguma T2c-T4, kai kurie nuo T1c iki T2b stadijos su patologiniais regioniniais limfmazgiais). Iš jų 483 buvo įtraukti į trumpalaikio (6 mėn.) androgenų koncentracijos mažinimo kartu su radioterapija grupę, o 487 – į atitinkamo ilgalaikio (3 metų) gydymo grupę. Ne blogesnio poveikio analizės būdu trumpalaikis gretutinis ir adjuvantinis hormoninis gydymas GnRH agonistu (triptorelinu arba goserelinu) lygintas su atitinkamu ilgalaikiu gydymu. Bendras trumpalaikio gydymo grupės pacientų 5 metų mirštamumas buvo 19,0 %, ilgalaikio – 15,2 %. Nustatyta 1,42 santykinė rizika su viršutiniu vienpusiu 95,71 % PI = 1,79 ir dvipusiu 95,71 % PI nuo 1,09 iki 1,85 (ne blogesnio poveikio $p = 0,65$) rodo, kad išgyvenimas taikius spindulinį gydymą ir 6 mėn. mažinus androgenų koncentraciją buvo trumpesnis negu taikius spindulinį gydymą ir 3 metus mažinus androgenų koncentraciją. Bendras ilgai gydytų pacientų 5 metų išgyvenimas buvo 84,8 %, o gydytų trumpai – 81,0 %. Bendra abiejų grupių pacientų gyvenimo kokybė pagal QLQ-C30 skalę reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,37$) (dominuoja pacientų, sirgusių lokaliai progresavusiais navikais, duomenys).

Didelės rizikos lokalaus prostatos vėžio indikacija yra pagrįsta publikuotais sudėtinio gydymo spinduliais ir GnRH analogais, įskaitant leuprorelino acetatą, duomenimis. Atlikta 5 publikuotų tyrimų (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 ir D'Amico et al., JAMA, 2004) klinikinių duomenų analizė. Visi jie rodo palankų sudėtinio gydymo spinduliais ir GnRH analogais poveikį. Vis dėlto publikuotų lokaliai progresavusio ir didelės rizikos lokalaus prostatos vėžio tyrimų duomenys nesuteikia galimybių aiškiai atskirti tirtų populiacijų.

Gauti klinikiniai duomenys rodo, kad radioterapijos ir vėlesnio 3 metų androgenų koncentracijos mažinimo poveikis yra palankesnis negu radioterapijos ir vėlesnio 6 mėn. androgenų koncentracijos mažinimo.

Gydymo metodikos rekomenduoja T3 ar T4 stadijos navikais sergančių spinduliais gydomų pacientų androgenų koncentraciją mažinti 2-3 metus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija: Pacientams su progresavusia prostatos karcinoma, leuprorelino koncentracija serume (C_{max}) po pirmosios injekcijos pakyla iki 82 ng/ml (praėjus 4,4 val. po injekcijos). Po pradinio padidėjimo, kuris stebimas po kiekvienos injekcijos (plato fazė tęsiasi nuo 3 iki 168 parų po kiekvienos dozės), koncentracija serume vėl sumažėja ir išlieka maždaug pastovi (0,2-2 ng/ml). Duomenų apie vaisto kaupimąsi po pakartotinos dozės nėra.

Pasiskirstymas: Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, vidutinis leuprorelino pasiskirstymo tūris nustatytas sveikiems vyrams savanoriams, kuriems jis buvo suleistas į veną, buvo 27 litrai. Jungimasis *in vitro* su žmogaus plazmos baltymais siekė nuo 43% iki 49%.

Eliminacija: Sveikiems vyrams savanoriams į veną suleidus 1 mg leuprorelino acetato dozę nustatyta, kad vidutinė sisteminio klirenso vertė yra 8,34 l/val., pusinės eliminacijos periodas maždaug 3 valandos (pagal dviejų dalių modelį).

Nebuvo atlikta jokių ELIGARD 45 mg ekskrecijos tyrimų.

Nebuvo atlikta jokių ELIGARD 45 mg metabolizmo tyrimų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniai tyrimai su leuprorelino acetatu parodė, kad yra poveikis abiejų lyčių reprodukcinei sistemai, kurio buvo tikimasi remiantis žinomomis farmakologinėmis savybėmis. Šie poveikiai yra grįžtami nutraukus gydymą ir praėjus tinkamam atsistatymo laikotarpiui. Leuprorelino acetatas nebuvo teratogeniškas. Bandymuose su triušiais buvo nustatytas toksiškas poveikis embrionui/padidėjęs embrionų mirtingumas, susijęs su leuprorelino acetato poveikiu reprodukcinei sistemai.

Karcinogeniškumo tyrimai buvo atliekami su žiurkėmis ir pelėmis 24 mėnesius. Priklausomai nuo dozės dydžio, žiurkėms padažnėjo hipofizės adenomų, švirkščiant po oda nuo 0,6 iki 4 mg/kg kūno svorio per parą. Tačiau pelėms toks poveikis.

Atlikti *in vitro* ir *in vivo* bandymai parodė, kad leuprorelino acetatas ir vaistinis preparatas ELIGARD 7,5 mg nėra mutageniški.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tirpiklis (A švirkštas): Poli (DL-pieno ir glikolio rūgštis)(85:15)
N-metilpirolidonas

Milteliai (B švirkštas): Nėra

6.2 Nesuderinamumas

B švirkšte esantys milteliai turi būti sumaišomi tik su A švirkšte esančiu tirpikliu, jų negalima maišyti su jokiais kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Išimtas iš šaldytuvo, vaistinis preparatas gali būti laikomas gamintojo pakuotėje kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25 °C) ne ilgiau kaip 4 savaites.

Pirmą kartą atidarius dėklą, miltelius ir tirpiklį injekciniam tirpalui reikia nedelsiant sumaišyti ir suleisti pacientui.

Paruoštas tirpalas: vartoti nedelsiant, kadangi laikui bėgant tirpalo klampumas didėja.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Prieš suleidžiant šis vaistinis preparatas turi būti palaikytas kambario temperatūroje. Išimkite vaistinį preparatą iš šaldytuvo maždaug 30 min. prieš vartojimą. Išimtas iš šaldytuvo vaistinis preparatas gali būti laikomas gamintojo pakuotėje kambario temperatūroje (žemesnėje kaip 25°C) ne ilgiau kaip 4 savaites.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Sujungta švirkštų sistema, kurią sudaro:

- vienas ciklinio olefino kopolimero užpildytas švirkštas, kuriame yra milteliai (B švirkštas)
- vienas polipropileno užpildytas švirkštas, kuriame yra tirpiklis (A švirkštas)
- jungtis su A ir B švirkštų fiksavimo mygtuku.

A švirkšto stūmoklio antgalis yra pagamintas iš termoplastinės gumos. B švirkšto stūmoklio antgalis yra pagamintas iš chlorobutilo gumos.

Tiekiamos šių dydžių pakuotės:

- Kartono dėžutė, kurioje yra supakuotas termiškai suformuotas dėklas ir sterili 18-o dydžio adata. Dėkle yra viena sujungta švirkštų sistema ir maišelis su džiovikliu. .
- Paketas, kuriame yra 2 sujungtos švirkštų sistemos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

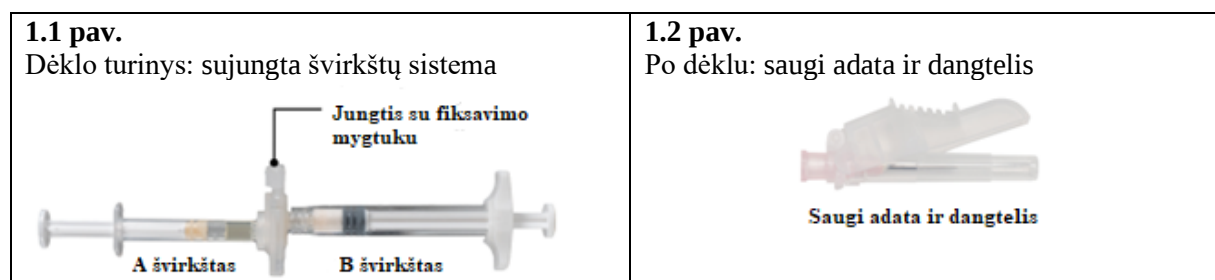
6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Palaukite, kol vaistinis preparatas sušils iki kambario temperatūros, išimdami jį iš šaldytuvo maždaug 30 min. prieš vartojimą.

Iš pradžių paruoškite pacientą injekcijai, tuomet paruoškite vaistinį preparatą, vadovaudamiesi toliau pateikta instrukcija. Jei vaistinis preparatas nėra paruoštas naudojant tinkamą techniką, jo vartoti negalima, nes klinikinio veiksmingumo stoka gali pasireikšti dėl netinkamo vaistinio preparato ruošimo.

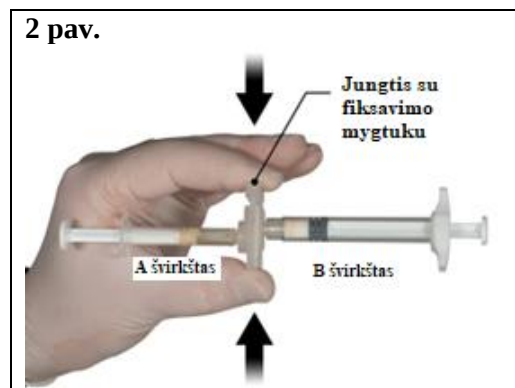
1 veiksmas

Ant švaraus paviršiaus atplėškite dėklą nuplėsdami foliją nuo kampų, išimkite jo turinį. Džioviklio maišelį išmeskite. Išimkite sujungtą švirkštų sistemą (1.1 pav.) iš dėklo. Atidarykite saugios adatos pakuotę (1.2 pav.), nuo jos nugarėlės nuplėsdami popierinę plombą. Pastaba: švirkštas A ir švirkštas B dar nėra sulygiuoti.



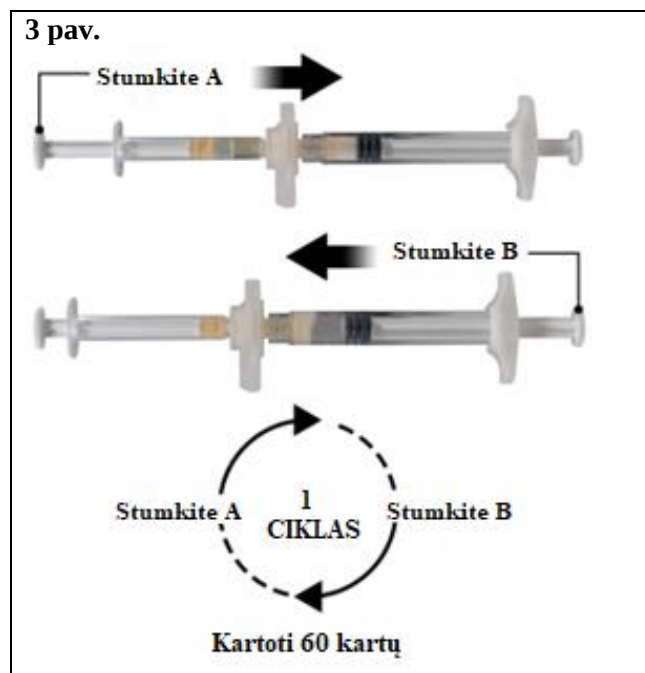
2 veiksmas

Suimkite jungties fiksavimo mygtuką pirštu ir nykščiu ir paspauskite (2 pav.), kol išgirsite spragtelėjimą. Du švirkštai bus sulygiuoti. Jungties aktyvavimui nereikia jokios konkrečios švirkštų sistemos padėties. Nelankstykite švirkštų sistemos, nes dėl to gali šiek tiek atsisukti švirkštai ir prasisunkti skysčio.



3 veiksmas

Švirkštus laikant horizontalioje padėtyje, perkelkite skystą A švirkšto turinį į leuprorelino acetato miltelius, esančius B švirkšte. Gerai sumaišykite vaistinį preparatą horizontalioje padėtyje švelniai švirkšdami abiejų švirkštų turinį iš vieno švirkšto į kitą pirmyn ir atgal, atlikdami 60 ciklų (ciklas yra vienas A švirkšto stūmoklio paspaudimas ir vienas B švirkšto stūmoklio paspaudimas), kad susidarytų vienalytis klampus tirpalas (3 pav.). Nelankstykite švirkštų sistemos, nes dėl to gali šiek tiek atsisukti švirkštai ir prasisunkti skysčio.



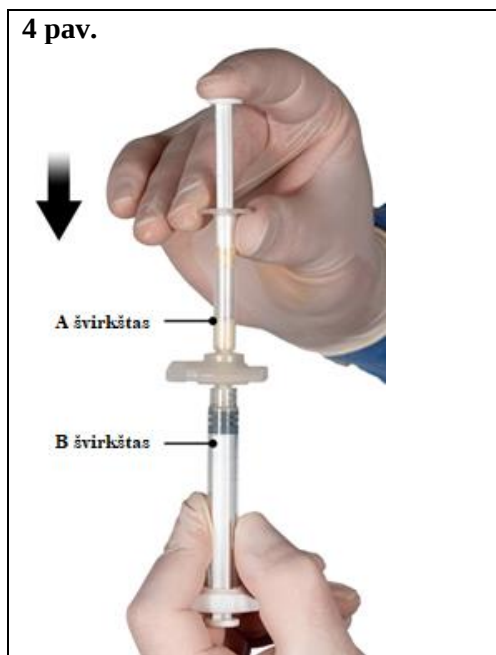
Gerai sumaišytas klampus tirpalas bus nuo bespalvio iki balto ar gelsvo (galimi atspalviai nuo balto iki blyškiai geltono).

Svarbu: sumaišius vaistinį preparatą reikia tuoj pat ruošti toliau, nes ilgainiui didėja jo klampumas. Sumaišyto vaistinio preparato negalima šaldyti.

Pastaba: vaistinį preparatą būtina maišyti kaip aprašyta, kratymas NEUŽTIKRINA tinkamo sumaišymo.

4 veiksmas

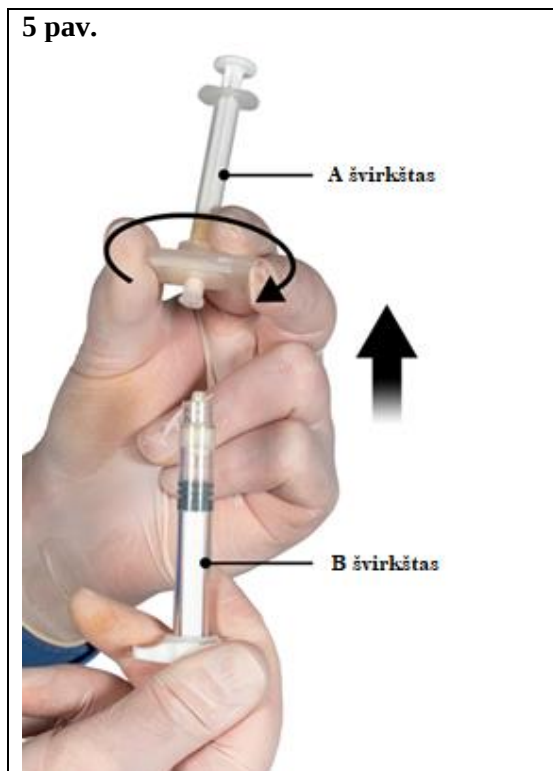
Sumaišius, laikykite švirkštus vertikaliai (švirkštą B apačioje). Jie turi likti tvirtai sujungti. Spausdami žemyn švirkšto A stūmoklį ir švelniai traukdami švirkšto B stūmoklį, sutraukite visą sumaišytą vaistinį preparatą į platų švirkštą B (4 pav.).



5 veiksmas

Užtikrinus, kad švirkšto A stūmoklis yra pilnai nuspaustas žemyn, laikykite jungtį ir atsukite ją nuo švirkšto B. Švirkštas A liks prijungtas prie jungties (5 pav.). Sukite taip, kad vaistinis preparatas nelašėtų, nes kitaip paskui tinkamai neužsifikuos adata.

Pastaba: tirpale gali likti vienas didelis arba keli maži oro burbuliukai – tai normalu. **Šiuo momentu dar nestumkite oro burbuliukų iš švirkšto B, nes galite prarasti dalį vaistinio preparato!**



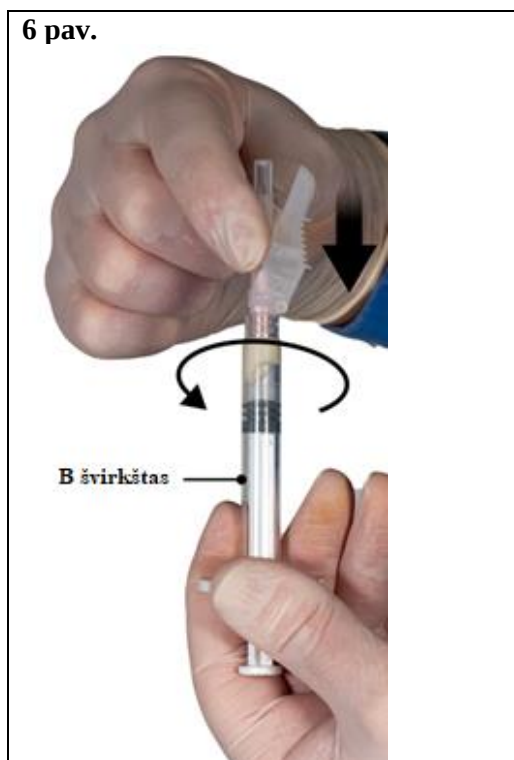
6 veiksmas

- B švirkštą laikykite vertikaliai, o baltą stūmoklį laikykite patrauktą atgal, kad neištekėtų vaistinis preparatas.
- Pritvirtinkite saugią adatą prie B švirkšto – laikydami švirkštą adatą švelniai pasukite pagal laikrodžio rodyklę maždaug tris ketvirtadalius apskukos, kol ji užsifiksuos (6 pav.).

Nesukite per stipriai, nes adatos įvorėje gali atsirasti įtrūkių, per kuriuos atliekant injekciją gali pratekėti vaistinis preparatas. Jeigu adatą suksite per stipriai, apsauginis dėklas gali taip pat pasižeisti.

Jeigu adatos įvorėje atsiranda įtrūkių ar matomų pažeidimų arba adatos jungtis yra nesandari, preparato vartoti negalima. Sugadintos adatos negalima keisti, o vaistinio preparato – sušvirkšti. Visą vaistinį preparatą reikia saugiai išmesti.

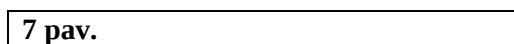
Jeigu adatos įvorė pažeista, reikia naudoti naują vaistinį preparatą.

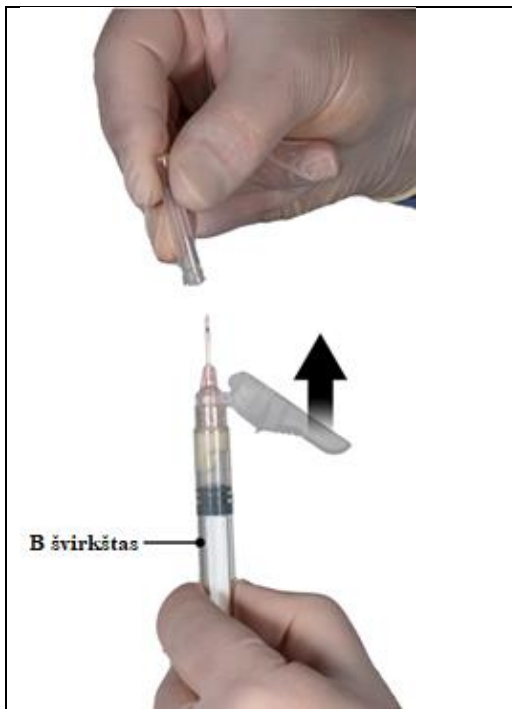


7 veiksmas

Prieš pat švirkšdami, patraukite apsauginį dėklą toliau nuo adatos ir nuimkite apsauginę adatos makštį (7 pav.).

Svarbu: iki vartojimo nieko nedarykite su saugios adatos mechanizmu. Jeigu adatos įvorė atrodo pažeista, arba adatos jungtis yra nesandari, vaistinio preparato leisti NEGALIMA. Sugadintos adatos NEGALIMA keisti, o vaistinio preparato – NEGALIMA suleisti. Jeigu adatos įvorė pažeista, reikia naudoti kitą ELIGARD pakuotę.





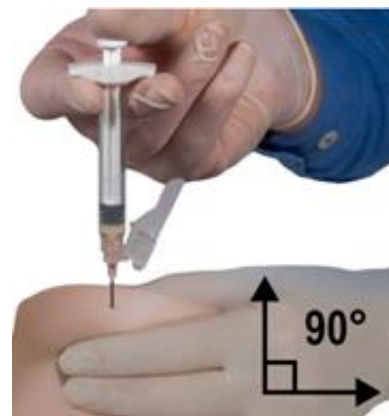
8 veiksmas

Prieš vartojimą išstumkite didelius oro burbuliukus iš švirkšto B. Suleiskite vaistinį preparatą po oda laikydami apsauginį dėklą toliau nuo adatos.

Leidimo procedūra:

- Pasirinkite injekcijos vietą pilvo, viršutinėje sėdmenų dalyje ar kitoje vietoje, kurioje yra pakankamai poodinio audinio, neturinčio daug pigmento, nodulių, įtrūkimų ar plaukų, ir kuriame neseniai nebuvo atlikta injekcija.
- Nuvalykite injekcijos vietą alkoholio tamponu (pakuotėje nėra).
- Naudodami nykštį ir smilių, suimkite ir suspauskite odą injekcijos vietoje.
- Naudodami dominuojančią ranką, įdurkite adatą į odos paviršių 90° kampų. Dūrio gylis priklauso nuo poodinio audinio kiekio ir adatos ilgio. Įdūrus adatą, atleiskite odą.
- Vaistinį preparatą suleiskite lėtai, tolygiai spausdami, ir spauskite stūmoklį kol švirkštas taps tuščias. Prieš ištraukiant adatą, įsitikinkite, kad visas vaistinio preparato kiekis, esantis švirkšte B, yra suleistas.
- Laikydami stūmoklį nuspaudę, ištraukite adatą tokiu pačiu 90° kampų, kaip dūrio metu.

8 pav.



9 veiksmas

Po injekcijos privirtinkite saugios adatos makštį kuriuo nors žemiau nurodytu aktyvavimo būdu.

1. Uždarymas ant plokščio paviršiaus

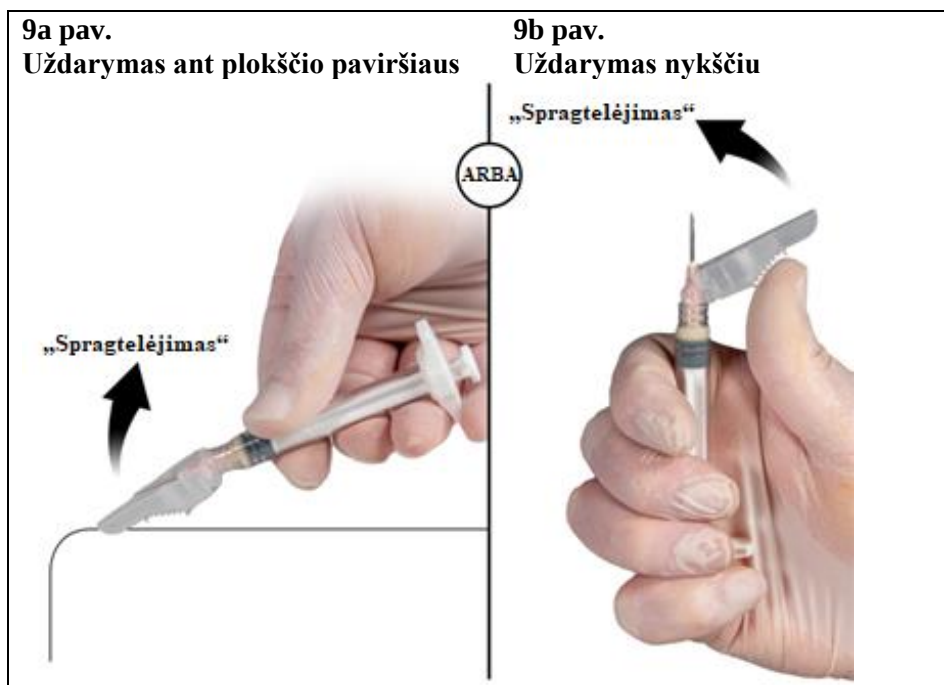
Prispauskite apsauginį dėklą svirtelės puse žemyn prie plokščio paviršiaus (9a pav.), kad apsauginis dėklas uždengtų adatą ir užsifikuotų.

Tuo, kad apsauginis dėklas užsifiksavo, įsitikinkite išgirdę spragtelėjimą ir pajutę jį pirštu.

Užfiksuotoje padėtyje adatos viršūnė bus pilnai uždengta.

2. Uždarymas nykščiu

Uždėję nykštį ant apsauginio dėklo (9b pav.), uždenkite juo adatos viršūnę ir užfiksuokite dėklą. Tuo, kad apsauginis dėklas užsifiksavo, įsitikinkite išgirdę spragtelėjimą ir pajutę jį pirštu. Užfiksuotoje padėtyje adatos viršūnė bus pilnai uždengta.



Pritvirtinę saugios adatos makštį, nedelsdami išmeskite ją ir švirkštą į tinkamą aštrių atliekų dėžę.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

N1 – LT/1/05/0277/005
N2 – LT/1/05/0277/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2007 m. lapkričio 30 d.
Paskutinio perregistravimo data 2011 m. rugsėjo 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. spalio 6 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/>.