

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELIGARD 22,5 mg pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena pilnšļirce ar pulveri injekciju šķīduma pagatavošanai satur 22,5 mg leiprorelīna acetāta (*Leuprorelini acetat*), kas ir ekvivalents 20,87 mg leiprorelīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris (B šļirce):

Pilnšļirce ar baltu vai gandrīz baltu pulveri.

Šķīdinātājs (A šļirce):

Pilnšļirce ar dzidru bezkrāsainu vai blāvi dzeltenu šķīdumu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ELIGARD 22,5 mg indicēts progresējoša hormonatkarīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai un augsta riska lokalizēta un lokāli progresējoša hormonatkarīga priekšdziedzera vēža ārstēšanai kombinācijā ar staru terapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušiem vīriešiem

ELIGARD 22,5 mg drīkst ievadīt kvalificēta veselības aprūpes speciālista (ar atbilstošu pieredzi atbildes reakcijas uz terapiju kontrolē) uzraudzībā.

ELIGARD 22,5 mg ievada vienas zemādas injekcijas veidā ik pēc trīs mēnešiem. Injicētais šķīdums izveido kompaktu zāļu atbrīvošanās depo un nodrošina pastāvīgu leiprorelīna acetāta izdalīšanos trīs mēnešus.

Progresējoša priekšdziedzera vēža terapija ar ELIGARD 22,5 mg, kā likums, ir ilgstoša, to nevar pārtraukt, ja tikko iestājusies remisija vai vērojama uzlabošanās.

ELIGARD 22,5 mg var lietot kā neoadjuvantu vai adjuvantu terapiju kombinācijā ar staru terapiju augsta riska lokalizēta un lokāli progresējoša priekšdziedzera vēža ārstēšanai.

Atbildes reakcija uz terapiju ar ELIGARD 22,5 mg jākontrolē pēc klīniskiem rādītājiem un prostatas specifiskā antigēna (PSA) līmeņa serumā. Klīniskos pētījumos konstatēja, ka vairumam pacientu bez

orhektomijas pirmo trīs terapijas dienu laikā palielinājās testosterona līmenis, pēc tam 3 - 4 nedēļu laikā tas pazeminājās zem medicīniskās kastrācijas līmeņa. Šāds līmenis saglabājas visu terapijas laiku ($< 1\%$ testosterona paaugstināšanās). Gadījumā, ja pacienta atbildes reakcija ir „suboptimāla”, jāpārlicinās, ka seruma testosterona līmenis sasniedzis vai saglabājies kastrācijas līmenī. Tā kā nepareizas sagatavošanas, šķīdināšanas vai ievadīšanas dēļ var zust ELIGARD 22,5 mg efektivitāte, gadījumos, kad ir aizdomas par nepareizu rīcību ar zālēm vai tā ir apstiprinājusies, jānosaka testosterona līmenis pacienta organismā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu priekšdziedzera vēzi, kuriem nav veikta ķirurģiska kastrācija un kuri saņem GnAH agonistus, tādus, kā leuprorelīns un, kuri saņem androgēnu biosintēzes inhibitoru vai androgēnu receptoru inhibitoru terapiju, ārstēšanu ar GnAH agonistiem var turpināt.

Pediatriskā populācija

ELIGARD 22,5 mg drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar aknu vai nieru funkcijas traucējumiem klīniskie pētījumi nav veikti.

Lietošanas veids

Sagatavot, šķīdināt un ievadīt ELIGARD 22,5 mg drīkst tikai veselības aprūpes speciālisti, kas ir pazīstami ar šo procedūru. Stingri jāievēro atšķaidīšanas un ievadīšanas norādījumi (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu). Nepareizi sagatavotu zāļu ievadīšana nav atļauta.

Abu pilnšīrču saturs jāsaļauc tieši pirms ELIGARD 22,5 mg ievadīšanas subkutānas injekcijas veidā.

Pamatojoties uz datiem, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, kategoriski jāizvairās no intraarteriālām vai intravenozām injekcijām.

Tāpat kā ordinējot citas subkutāni injicējamās zāles, injekcijas vieta periodiski jāmaina.

4.3. Kontrindikācijas

ELIGARD 22,5 mg ir kontrindicēts sievietēm un bērniem.

Paaugstināta jutība pret leuprorelīna acetātu, citiem gonadotropīna atbrīvotājhormonu (GnAH) agonistiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti, kuriem iepriekš veikta orhektomija (tāpat kā citi GnAH agonisti, ELIGARD 22,5 mg pēc ķirurģiskās kastrācijas neizraisa tālāku testosterona līmeņa pazemināšanos serumā).

Kā vienīgā priekšdziedzera vēža terapija pacientiem ar muguras smadzeņu kompresiju vai pierādītām metastāzēm muguras smadzenēs (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pareiza atšķaidīšana: ziņots par nepareizu rīcību ar zālēm, kas var notikt jebkurā sagatavošanas procesa posmā un kas var potenciāli izraisīt efektivitātes zudumu. Stingri jāievēro atšķaidīšanas un ievadīšanas norādījumi (skatīt 6.6. apakšpunktu). Iespējamās vai apstiprinātas nepareizas rīcības gadījumos pacienti atbilstoši jānovēro (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Androgēnu līmeņa pazemināšanās dēļ var pagarināties QT intervāls:

Ja pacienta anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās riska faktori vai ja pacients vienlaikus saņem zāles, kas var pagarināt QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu), pirms sākt ELIGARD 22,5 mg lietošanu, ārstam jāizvērtē ieguvuma un riska attiecība, arī *torsades de pointes* iespējamība.

Kardiovaskulārās slimības: ziņots par paaugstinātu miokarda infarkta, pēkšņas kardiālas nāves un insulta risku saistībā ar GnAH agonistu lietošanu vīriešiem. Pamatojoties uz ziņoto izredžu attiecību, risks ir neliels, un, lemjot par ārstēšanu pacientiem ar priekšdziedzera vēzi, tas rūpīgi jāizvērtē vienlaicīgi ar kardiāla riska faktoriem. Pacienti, kuri saņem GnAH agonistus, ir jānovēro, vai neparādās tādi simptomi un pazīmes, kuri liecina par kardiovaskulārās slimības attīstību, un jāārstē atbilstoši esošai klīniskajai praksei.

Pārejoša testosterona koncentrācijas paaugstināšanās: leiporelīna acetāts, tāpat kā citi GnAH agonisti, pirmās ārstēšanas nedēļas laikā īslaicīgi paaugstina testosterona, dihidrotestosterona un skābās fosfatāzes koncentrāciju serumā. Pacientiem var pasliktināties jau esošie simptomi vai parādīties jauni, to vidū sāpes kaulos, neiropātija, hematūrija, urīnizvadkanāla un urīnpūšļa obstrukciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Turpinot terapiju, šie simptomi parasti mazinās.

Jāapsver atbilstoša antiandrogēnu papildus ordinēšana trīs dienas pirms leiporelīna acetāta terapijas uzsākšanas; terapija jāturpina pirmo divu līdz trīs nedēļu laikā. Ir zināms, ka šāda terapija samazina sākotnējā testosterona līmeņa paaugstināšanās sekas.

Pēc ķirurģiskās kastrācijas ELIGARD 22,5 mg vīriešu dzimuma pacientiem turpmāko testosterona līmeņa samazināšanos serumā neizraisa.

Kaulu blīvums: medicīnas literatūrā ir ziņots par kaulu blīvuma samazināšanos vīriešiem pēc orhektomijas vai terapijas ar GnAH agonistiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Antiandrogēnu terapija ievērojami paaugstina osteoporozes izraisītu lūzumu risku. Par to pieejams ļoti ierobežots datu daudzums. Osteoporozes izraisītus lūzumus konstatēja 5% pacientu pēc 22 mēnešus ilgas farmakoloģiskas androgēnu supresijas un 4% pacientu pēc 5-10 gadus ilgas terapijas.

Osteoporozes izraisītu lūzumu risks parasti ir lielāks nekā patoloģisko lūzumu risks.

Bez ilgstoša testosterona deficīta, osteoporozes attīstību var ietekmēt arī vecums, smēķēšana un alkoholisko dzērienu lietošana, aptaukošanās un mazkustīgs dzīvesveids.

Hipofīzes apopleksija: pēcreģistrācijas uzraudzības laikā retos gadījumos pēc GnAH lietošanas ir ziņots par hipofīzes apopleksiju (hipofīzes infarktam sekundārs klīniskais sindroms), kas lielākajā daļā gadījumu konstatēta 2 nedēļu laikā no pirmās devas ievadīšanas, bet dažos gadījumos – pirmās stundas laikā. Šajos gadījumos hipofīzes apopleksija izpaudās kā pēkšņas galvassāpes, vemšana, redzes izmaiņas, oftalmoplēģija, garīgā stāvokļa izmaiņas un dažreiz kardiovaskulārs kolapss. Nepieciešama neatliekama palīdzība.

Vielmaiņas izmaiņas: ziņots par hiperglikēmiju un paaugstinātu diabēta risku vīriešiem, kuri saņem GnAH agonistus. Hiperglikēmija var liecināt par cukura diabēta attīstību vai glikēmijas kontroles pasliktināšanos pacientiem ar diabētu. Pacientiem, kuri saņem GnAH agonistus, periodiski jākontrolē glikozes līmenis asinīs un/vai glikolizētais hemoglobīns (HbA1c) un jāārstē atbilstoši hiperglikēmijas vai diabēta terapijas esošai praksei. Vielmaiņas izmaiņas, kas saistītas ar GnAH agonistu, var ietvert arī taukaino hepatozi.

Krampji: pēcreģistrācijas laikā ir ziņots par krampjiem pacientiem ar vai bez predisponējošiem faktoriem anamnēzē, kuri saņēma leiporelīna acetāta terapiju. Krampji jāārstē atbilstoši esošai klīniskajai praksei.

Idiopātiska intrakraniāla hipertensija: ir ziņots par idiopātisku intrakraniālu hipertensiju (*pseudotumor cerebri*) pacientiem, kuri saņēma leiprolēnu. Pacienti jābrīdina par idiopātiskas intrakraniālas hipertensijas pazīmēm un simptomiem, tostarp stiprām vai atkārtotām galvassāpēm, redzes traucējumiem un troksni ausīs. Ja rodas idiopātiska intrakraniāla hipertensija, jāapsver leiprolēna lietošanas pārtraukšana.

Smagas nevēlamas ādas reakcijas: saistībā ar leiprolēna lietošanu ir ziņots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (*severe cutaneous adverse reactions, SCAR*), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (*Stevens-Johnson syndrome, SJS*) un toksisko epidermas nekrolīzi (*TEN*), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Receptu izrakstīšanas laikā pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro, vai viņiem neparādās smagas ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, leiprolēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (ja nepieciešams).

Citi notikumi: GnAH agonistu lietošanas laikā ziņots par urīnizvadkanāla obstrukcijas un muguras smadzeņu kompresijas gadījumiem, kas varētu izraisīt paralīzi ar vai bez fatālām komplikācijām. Ja attīstās muguras smadzeņu kompresija vai nieru mazspēja, jāsāk šo komplikāciju standarta terapija. Pacienti ar mugurkaula un/vai galvas smadzeņu metastāzēm, kā arī pacienti ar urīnceļu obstrukciju pirmo terapijas nedēļu laikā rūpīgi jākontrolē.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiski zāļu mijiedarbības pētījumi ar ELIGARD 22,5 mg nav veikti. Nav ziņots par jebkādu mijiedarbību starp leiprolēna acetātu un citām zālēm.

Tā kā androgēnu līmeni pazeminošas terapijas dēļ var pagarināties QT intervāls, vienlaicīga ELIGARD 22,5 mg un zāļu, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu vai spēj izraisīt *torsades de pointes*, piemēram, IA grupas pretaritmijas līdzekļu (piemēram, hinidīna vai dizopiramīda), III grupas antiaritmisko līdzekļu (piemēram, amiodarona, sotalola, dofetilīda vai ibutilīda), metadona, moksifloksacīna, antipsihotisko līdzekļu u. c. lietošana rūpīgi jāizvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Nav piemērojama, jo ELIGARD 22,5 mg sievietēm ir kontrindicēts.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi par ELIGARD 22,5 mg ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti.

Spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus var ietekmēt tādas iespējamās blakusparādības kā nogurums, reibonis un redzes traucējumi, taču šos simptomus var izraisīt arī pamatslimība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādības, ko parasti novēro ELIGARD 22,5 mg lietošanas laikā, parasti ir saistītas ar leiprolēna acetāta specifisko farmakoloģisko iedarbību, proti, noteiktu hormonu līmeņa paaugstināšanos vai pazemināšanos. Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir karstuma viļņi, slikta dūša, savārgums un nogurums, kā arī pārejošs lokāls kairinājums injekcijas vietā. Viegls vai vidēji smags karstuma viļņus novēroja 58% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Pacientiem ar progresējošu priekšdziedzera vēzi ELIGARD 22,5 mg klīnisko pētījumu laikā ziņots par zemāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām. Blakusparādības pēc biežuma klasificētas šādi: ļoti

bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk (no $\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti (no $\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) un ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības ELIGARD klīniskos pētījumos	
Infekcijas un infestācijas	
bieži	nazofaringīts
retāk	urīnceļu infekcija, lokāla ādas infekcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
retāk	cukura diabēta pasliktināšanās
Psihiskie traucējumi	
retāk	neparasti sapņi, depresija, samazināta dzimumtieksme
Nervu sistēmas traucējumi	
retāk	reibonis, galvassāpes, hipoestēzija, bezmiegs, garšas traucējumi, ožas traucējumi, <i>vertigo</i>
reti	patoloģiskas patvaļīgas kustības
nav zināms	idiopātiska intrakraniāla hipertensija (<i>pseudotumor cerebri</i>) (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Sirds funkcijas traucējumi	
nav zināms	QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu)
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
ļoti bieži	karstuma viļņi
retāk	hipertensija, hipotensija
reti	sinkope, kolapss
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
retāk	iesnas, elpas trūkums
nav zināms	intersticiāla plaušu slimība
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
bieži	slikta dūša, caureja, gastroenterīts/kolīts
retāk	aizcietējums, sausa mute, dispepsija, vemšana
reti	vēdera uzpūšanās, atraugas
Ādas un zemādas audu bojājumi	
ļoti bieži	ekhimoze, eritēma
bieži	nieze, svīšana naktī
retāk	roku svīšana, pastiprināta svīšana
reti	alopēcija, ādas izsitumi
nav zināms	Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze (SJS/TEN) (skatīt 4.4. apakšpunktu), toksiski ādas izsitumi, daudzformu eritēma
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
bieži	artralģija, sāpes ekstremitātēs, mialģija, drebuļi, vājums
retāk	muguras sāpes, muskuļu krampji
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
bieži	reta urinācija, apgrūtināta urinācija, dizūrija, niktūrija, oligūrija
retāk	urīnpūšļa spazmas, hematūrija, bieža urinācija, urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
bieži	pastiprināts krūšu jutīgums, testikulāra atrofija, sāpes sēklinieku apvidū, neauglība, krūts dziedzeru palielināšanās, erektilā disfunkcija, samazināts dzimumlocekļa izmērs
retāk	ginekomastija, impotence, testikulāri traucējumi
reti	sāpes krūtīs

<i>I. tabula. Nevēlamās blakusparādības ELIGARD klīniskos pētījumos</i>	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
ļoti bieži	nogurums, dedzināšana injekcijas vietā, parestēzija injekcijas vietā
bieži	savārgums, sāpes injekcijas vietā, zilums injekcijas vietā, durstoša sajūta injekcijas vietā
retāk	nieze injekcijas vietā, sacietējums injekcijas vietā, letargija, sāpes, drudzis
reti	čūlošanās injekcijas vietā
ļoti reti	nekroze injekcijas vietā
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
bieži	hematoloģiska rakstura izmaiņas, anēmija
Izmeklējumi	
bieži	paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis asinīs, pagarināts koagulācijas laiks
retāk	paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, pagarināts protrombīna laiks, ķermeņa masas pieaugums

Citas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots leiprolēna acetāta lietošanas laikā, ir perifēriskā tūska, plaušu embolija, sirdsklauves, mialģija, muskuļu vājums, izmainīta ādas jutība, drebuļi, izsitumi, amnēzija un redzes traucējumi. Pēc ilgstošas šīs grupas zāļu lietošanas novērota muskuļu atrofija. Retos gadījumos pēc īslaicīgas un ilgstošas iedarbības GnAH agonistu lietošanas ziņots par iepriekš eksistējošu hipofīzes apopleksiju. Saņemti reti ziņojumi par trombocitopēniju un leukopēniju. Ziņots par glikozes tolerances izmaiņām.

Pēc GnAH agonistu analogu lietošanas tika ziņots par krampjiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lokālas blakusparādības, par kurām ziņots pēc ELIGARD 22,5 mg injekcijas, ir raksturīgas zālēm, kas ievadāmas zemādas injekciju veidā.

Visumā šīs lokālās blakusparādības pēc subkutānas injekcijas ir viegli izteiktas un tiek raksturotas kā īslaicīgas.

Pēc GnAH agonistu analogu lietošanas reti ziņots par anafilaktiskām/anafilaktoīdām reakcijām.

Kaulu blīvuma izmaiņas

Medicīniskajā literatūrā ir ziņots par kaulu blīvuma samazināšanos vīriešiem pēc orhektomijas vai terapijas ar GnAH agonistiem. Tāpēc var pieņemt, ka, ilgstoši lietojot leiprolēna acetātu, varētu sagaidīt osteoporozes pazīmju manifestēšanos. Informāciju par paaugstinātu osteoporozes izraisītu lūzumu risku skatīt 4.4. apakšpunktā.

Slimības pazīmju un simptomu pastiprināšanās

Pirmo dažu nedēļu laikā ārstēšana ar leiprolēna acetātu var izraisīt slimības pazīmju un simptomu pastiprināšanos. Ja pasliktinās mugurkaula metastāzes un/vai urīnceļu obstrukcija, vai hematūrija, var parādīties tādas neiroloģiskas problēmas, kā apakšējo ekstremitāšu vājums un/vai parestēzijas, vai urīnceļu simptomu pasliktināšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

ELIGARD 22,5mg neizraisa atkarību, tāpēc apzināta pārdozēšana nav iespējama. Nav ziņu par ļaunprātīgu leiporelīna acetāta lietošanu vai pārdozēšanu klīniskā praksē, tomēr gadījumos, kad šāda pārdozēšana varētu būt iespējama, iesaka novērošanu un simptomātisku uzturošo terapiju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: gonadotropīnu atbrīvojošā hormona analogi
ATĶ kods: L02A E02

Leiporelīna acetāts ir dabiskā gonadotropīnu atbrīvojošā hormona (GnAH) sintētisks nonapeptīda agonists. Ordinējot ilgstoši, tas nomāc hipofīzes gonadotropīna sekrēciju un sēklinieku steroīdu sintēzi vīriešiem. Pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, šī iedarbība ir atgriezeniska. Tomēr agonistam piemīt lielāka aktivitāte nekā dabiskajam hormonam, un laiks līdz testosterona līmeņa normalizācijai dažādiem pacientiem ir atšķirīgs.

Leiporelīna acetāta ordinēšanas rezultātā sākumā palielinās lutinizējošā hormona (LH) un folikulus stimulējošā hormona (FSH) līmenis asinīs, kas īslaicīgi paaugstina gonādu steroīdu, testosterona un dihidrotestosterona līmeni vīriešiem. Turpinot leiporelīna acetātu lietot ilgstoši, LH un FSH līmenis pazeminās. Vīriešiem testosterona līmenis pazeminās zem kastrācijas sliekšņa (≤ 50 ng/dl). Šī pazemināšanās rodas 3-5 nedēļas pēc terapijas sākuma. Vidējais testosterona līmenis pēc 6 mēnešiem ir $10,1 (\pm 0,7)$ ng/dl, kas ir salīdzināms ar testosterona līmeni pēc bilaterālas orhektomijas. Visi pacienti, kuri pivotālā pētījuma laikā saņēma pilnu leiporelīna 22,5 mg devu, pēc 5 nedēļām sasniedza kastrācijas līmeni; 99% to sasniedza līdz 28. dienai. Lielākajai daļai pacientu testosterona līmenis bija zem 20 ng/dl, kaut arī pilns šāda zema līmeņa labvēlīgais efekts vēl nav noteikts. Sešu mēnešu laikā PSA līmenis samazinājās par 98%.

Ilgstošu pētījumu laikā konstatēja, ka, turpinot terapiju, testosterona līmenis saglabājas zem kastrācijas sliekšņa līdz pat 7 gadiem, iespējams šis laiks ir neierobežots.

Klīnisko pētījumu programmas laikā tieši audzēja lieluma mērījumi netika veikti, taču ELIGARD 22,5 mg lietošanas laikā novēroja netiešu labvēlīgu audzēja atbildes reakciju, kā vidējā PSA samazināšanās par 98%.

III fāzes, randomizētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 970 pacienti ar lokāli progresējošu priekšdziedzera vēzi (galvenokārt T2c-T4 ar dažiem T1c-T2b pacientiem ar patoloģisku reģionālo limfmezglu slimību), no kuriem 483 tika nozīmēti īstermiņa androgēnu supresija (6 mēneši) kombinācijā ar staru terapiju un 487 – ilgtermiņa terapija (3 gadi), līdzvērtīguma analīzē salīdzināja īstermiņa un ilgtermiņa vienlaicīgu un adjuvantu hormonālo terapiju ar GnAH agonistu (triptorelīnu vai gosereļīnu). Kopējā mirstība piecos gados bija 19,0% un 15,2% attiecīgi īstermiņa un ilgtermiņa grupās. Novērotā riska attiecība - 1,42 - ar vienpusēja 95,71% TI augšējo robežu 1,79 vai divpusēju 95,71% TI no 1,09 līdz 1,85 (līdzvērtīguma $p = 0,65$), liecina, ka staru terapija kombinācijā ar 6 mēnešu androgēnu deprivācijas terapiju nodrošina mazāku dzīvildzi, salīdzinot ar staru terapiju kombinācijā ar 3 gadu androgēnu deprivācijas terapiju. Kopējā dzīvildze pēc 5 gadu ilgtermiņa un īstermiņa ārstēšanas bija attiecīgi 84,8% un 81,0%. Kopumā dzīves kvalitāte, lietojot QLQ-C30, abās grupās būtiski neatšķīrās ($p = 0,37$). Rezultāti pārsvarā iegūti no pacientu populācijas ar lokāli progresējošu vēzi.

Pierādījumi augsta riska lokalizēta priekšdziedzera vēža indikācijai pamatojas uz publicētiem pētījumiem par staru terapijas lietošanu kombinācijā ar GnAH analogiem, tai skaitā leiporelīna

acetātu. Tika analizēti klīniskie dati no pieciem publicētiem pētījumiem (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, un D'Amico et al., JAMA, 2004), kas visi pierāda ieguvumu no GnAH analoga lietošanas kombinācijā ar staru terapiju. Publicētajos pētījumos nebija iespējams skaidri diferencēt attiecīgo pētījuma populāciju lokāli progresējoša priekšdziedzera vēža un augsta riska lokalizēta priekšdziedzera vēža indikācijai.

Klīniskie dati liecina, ka staru terapija, kam seko 3 gadus ilga androgēnu deprivācijas terapija, ir vēlamāka par staru terapiju, kam seko 6 mēnešus ilga androgēnu deprivācijas terapija. Ieteicamais androgēnu deprivācijas terapijas ilgums medicīniskajās vadlīnijās T3-T4 pacientiem, kuri saņem staru terapiju, ir 2 - 3 gadi.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija: pacientiem ar progresējošu priekšdziedzera vēzi vidējā leiprolēna koncentrācija serumā 4,6 stundas pēc pirmās injekcijas paaugstinājās līdz 127 ng/ml (C_{max}). Pēc sākotnējās paaugstināšanās, ko novēroja pēc katras injekcijas (plato fāze 3 – 84 dienas pēc katras devas), koncentrācija serumā saglabājās relatīvi nemainīga (0,2 – 2 ng/ml). Lietojot atkārtoti, akumulācijas pazīmes nekonstatēja.

Izkliede: vidējais leiprolēna stabilas līdzsvara koncentrācijas izkļedes tilpums pēc intravenozas *bolus* injekcijas veseliem brīvprātīgiem vīriešiem bija 27 litri. Saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* bija 43% - 49%.

Eliminācija: veseliem brīvprātīgiem vīriešiem pēc intravenozas 1 mg leiprolēna acetāta *bolus* injekcijas vidējais sistēmiskais klīrenss bija 8,34 l/h. Terminālais eliminācijas pusperiods, pamatojoties uz divu nodalījumu matemātisko modeli, bija apmēram 3 stundas.

ELIGARD 22,5 mg izdalīšanās nav pētīta.

Zāļu metabolisma pētījumi ar ELIGARD 22,5 mg nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Leiprolēna acetāta preklīniskajos pētījumos konstatēja ietekmi uz abu dzimumu reproduktīvo sistēmu, kas bija sagaidāma, zinot tā farmakoloģiskās īpašības. Šī ietekme izrādījās atgriezeniska, pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un zināma reģenerācijas perioda. Leiprolēna acetātam nekonstatēja teratogēnu iedarbību. Truši konstatēja embriotoksicitāti/letalitāti, kas atbilst leiprolēna acetāta farmakoloģiskai iedarbībai uz reproduktīvo sistēmu.

Kancerogenitātes pētījumi tika veikti 24 mēnešus ar žurkām un pelēm. Žurkām pēc 0,6 līdz 4 mg/kg/dienā devu subkutānas lietošanas konstatēja no devas atkarīgu hipofīzes apopleksijas biežuma palielināšanos. Pelēm šādu iedarbību nenovēroja.

Testu sērijā *in vitro* un *in vivo* leiprolēna acetātam un viena mēneša zālēm ELIGARD 7,5 mg mutagēnisku iedarbību nekonstatēja.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Šķīdinātājs (A šļirce): poli(DL-pienskābe-glikolskābe) (75:25)
N-metilpirolidons

Pulveris (B šļirce): nav

6.2. Nesaderība

B šļircē esošo leiprorelīnu drīkst jaukt tikai ar A šļircē esošo šķīdinātāju, un to nedrīkst jaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc izņemšanas no ledusskapja šīs zāles var uzglabāt oriģinālā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 4 nedēļām.

Pēc ārējā iepakojuma (paplātes) atvēršanas pulveris un šķīdinātājs injekciju šķīduma pagatavošanai nekavējoties jāsatavo lietošanai un jāievada pacientam.

Pēc atšķaidīšanas izlietot nekavējoties, jo šķīdums ar laiku kļūst viskozāks.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Lai pasargātu no mitruma, uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Pirms injekcijas veikšanas šīs zāles jāuzglabā istabas temperatūrā. Izņemiet no ledusskapja 30 minūtes pirms lietošanas. Izņemtas no ledusskapja, šīs zāles var uzglabāt oriģinālā iepakojumā istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 4 nedēļām.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Savienotu šļircu sistēma, kurā ietilpst:

- viena cikliskā olefīna kopolimēra pilnšļirce, kas satur pulveri (B šļirce)
- viena polipropilēna pilnšļirce, kas satur šķīdinātāju (A šļirce)
- A un B šļirces savienotājs ar fiksācijas pogu.

A šļirces virzuļa gals ir no termoplastiskas gumijas. B šļirces virzuļa gals ir izgatavots no hlorbutilgumijas.

Pieejami šādi iepakojuma lielumi:

- Komplikts, kas sastāv no termoplastiskas paplātes un 20. kalibra sterilas adatas kartona kastītē. Paplātē ir viena savienotu šļircu sistēma un adsorbenta maisiņš.
- Vairāku paplāšu iepakojums ar 2 savienotu šļircu sistēmu komplektiem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Ļaujiet zālēm sasilt līdz istabas temperatūrai, izņemot tās no ledusskapja apmēram 30 minūtes pirms lietošanas.

Vispirms sagatavojiet pacientu injekcijai, bet pēc tam atbilstoši šeit dotajiem norādījumiem sagatavojiet zāles. Ja zāles nav pareizi sagatavotas, tās nedrīkst ievadīt, jo nepareizas šķīdināšanas dēļ var zust klīniskā efektivitāte.

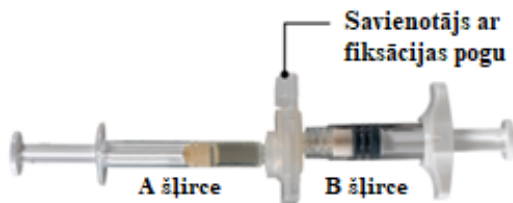
1. solis

Uz tīras virsmas atveriet paplāti, noplēšot foliju no stūriem, lai izņemtu saturu. Izmetiet adsorbenta maisiņu. Izņemiet savienoto šļircu sistēmu (1.1. attēls) no paplātes. Atveriet drošības adatas

iepakojumu (1.2. attēls), pavelkot papīra mēlīti. **Piezīme.** A šļirci un B šļirci vēl nedrīkst novietot vienā līnijā.

1.1. attēls

Paplātes saturs: savienota šļirču sistēma



1.2. attēls

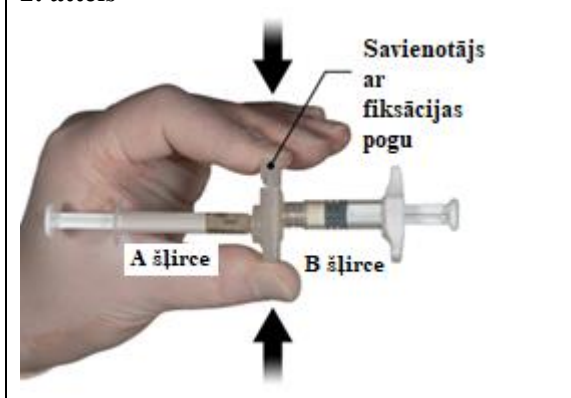
Zem paplātes: drošības adata un vāciņš



2. solis

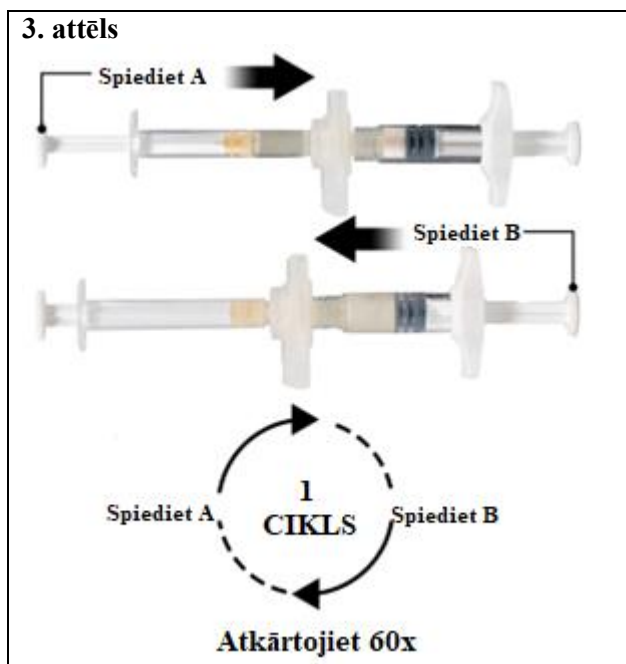
Ar rādītājpirkstu un īkšķi satveriet savienotāja fiksācijas pogu un nospiediet (2. attēls), līdz atskan klikšķis. Abas šļirces tiks novietotas taisnā līnijā viena pret otru. Lai aktivizētu savienotāju, nav nepieciešama īpaša šļirču sistēmas orientācija. Nelokiet šļirču sistēmu (lūdzu, ņemiet vērā, ka tas var izraisīt noplūdi, jo tā var notikt šļirču daļēja atskrūvēšanās).

2. attēls



3. solis

Turot šļirces horizontālā stāvoklī, injicējiet A šļirces šķidro saturu B šļircē ar leiporelīna acetāta pulveri. Rūpīgi samaisiet zāles 60 ciklus, viegli bīdot abu šļirču saturu uz priekšu un atpakaļ starp abām šļircēm (cikls ir viens A šļirces virzuļa spiediens un viens B šļirces virzuļa spiediens) horizontālā stāvoklī, lai iegūtu viendabīgu, viskozu šķīdumu (3. attēls). Nelokiet šļirču sistēmu (lūdzu, ņemiet vērā, ka tas var izraisīt noplūdi, jo tā var notikt šļirču daļēja atskrūvēšanās).



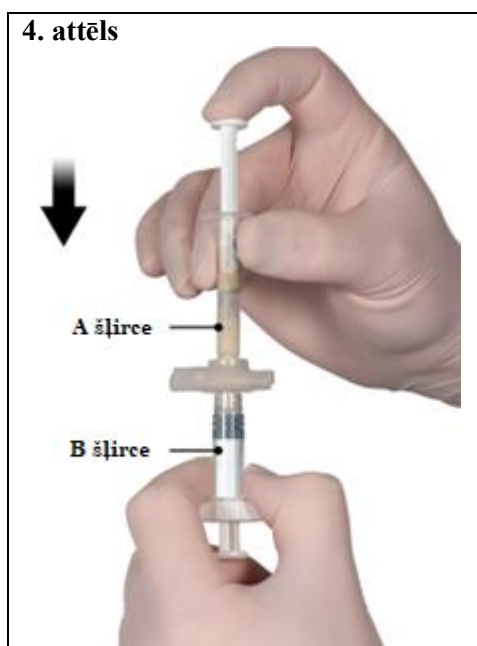
Pēc pilnīgas sajaukšanas viskozā šķidruma krāsa būs diapazonā no bezkrāsainas līdz baltai vai gaiši dzeltenai (iespējama no baltas līdz gaiši dzeltenai nokrāsai).

Svarīgi: pēc sajaukšanas nekavējoties veiciet nākamo darbību, jo šķidrums laika gaitā kļūst arvien viskozāks. Neuzglabājiēt sagatavoto šķidrumu ledusskapī.

Lūdzu, ņemiet vērā: zāles jā sajauc, kā aprakstīts; kratīšana NENODROŠINĀS zāļu atbilstošu sajaukšanos.

4. solis

Pēc sajaukšanas turiet šļirces vertikāli ar B šļirci apakšā. Šļircēm jāpaliek droši savienotām. Ievelciet visas sajauktās zāles B šļircē (īsjā, resnākajā šļircē), nospiežot A šļirces virzuli un nedaudz atvelkot B šļirces virzuli (4. attēls).

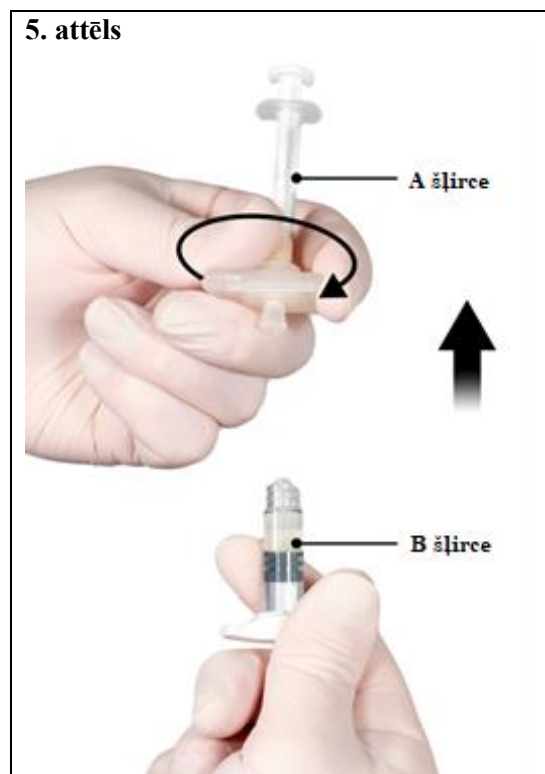


5. solis

Pārļiecinieties, vai A šļirces virzulis ir pilnībā nospiests uz leju. Turiet savienotāju un atskrūvējiet to no B šļirces. A šļirce paliks pievienota savienotājam (5. attēls). Pārļiecinieties, ka zāles netek ārā, jo tad adata pēc piestiprināšanas nebūs stabili fiksēta.

Lūdzu, ņemiet vērā: šķīdumā var palikt viens liels vai daži mazi gaisa burbuļi – tas ir pieņemami.

Lūdzu, neizvadiet gaisa burbuļus no B šļirces šajā posmā, jo var tikt izvadītas arī zāles!

**6. solis**

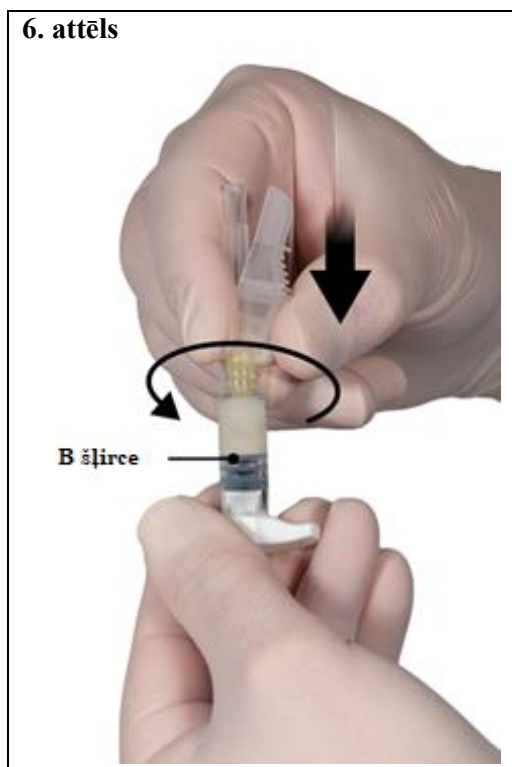
- Turiet B šļirci vertikāli un atvelciet balto virzuli, lai novērstu zāļu zudumu.
- Piestipriniet drošības adatu B šļircei, turot šļirci un viegli pagriežot adatu pulksteņrādītāja virzienā apmēram trīs ceturtdaļas no apgrieziena, līdz adata ir nostiprināta (6. attēls).

Nepievelciet pārāk cieši, jo tas var izraisīt adatas pamatnes plaisāšanu ar zāļu noplūdi injekcijas laikā. Ja adata tiek pieskrūvēta ar pārāk lielu spēku, var tikt bojāts arī drošības pārsegs.

Ja adatas pamatne saplaisā, šķiet bojāta vai ir noplūde, zāles nedrīkst lietot. Bojāto adatu nedrīkst nomainīt/aizstāt un zāles nedrīkst injicēt. Zāles ir jāiznīcina drošā veidā.

Ja ir bojāta adatas pamatne, jāizmanto jaunas zāles.

6. attēls

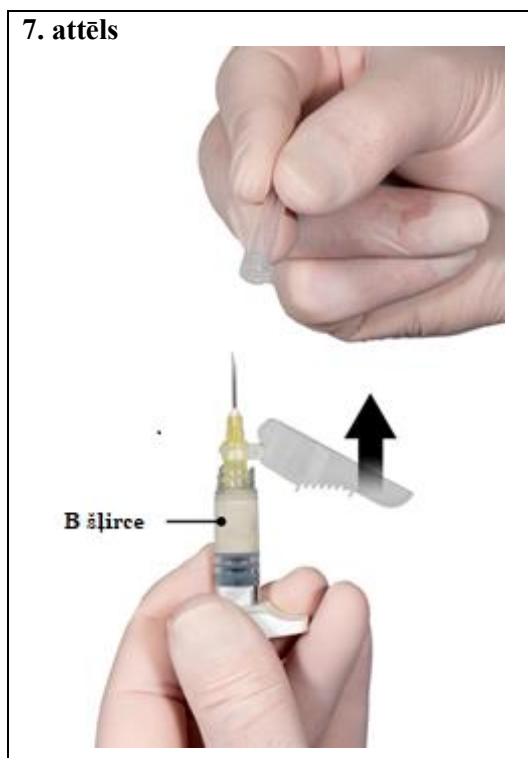


7. solis

Noņemiet no adatas drošības pārsegu un tieši pirms zāļu ievadīšanas noņemiet adatas aizsargvāciņu (7. attēls).

Svarīgi! Pirms zāļu ievadīšanas nedarbiniet drošības adatas mehānismu. Ja adatas pamatne ir bojāta vai ir noplūde, zāles NEDRĪKST lietot. Bojāto adatu NEDRĪKST nomainīt un zāles NEDRĪKST injicēt. Ja adatas pamatne ir bojāta, jālieto cits ELIGARD komplekts.

7. attēls

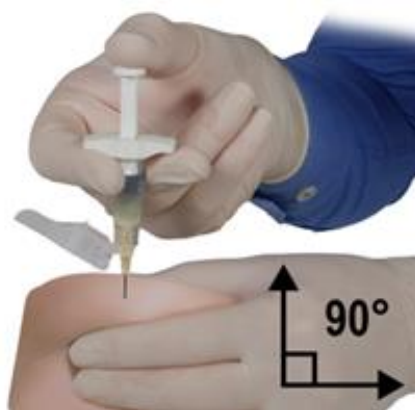


8. solis

Pirms zāļu ievadīšanas izvadiet no B šļirces lielos gaisa burbuļus. Ievadiet zāles zemādā, vienlaikus turot drošības pārsegu noņemtu no adatas.

Zāļu ievadīšanas procedūra:

- Izvēlieties injekcijas vietu uz vēdera, sēžamvietas augšdaļā vai citu vietu ar pietiekamu zemādas audu slāni, kur nav pārmērīgas pigmentācijas, mezgliņu, bojājumu vai apmatojuma un kur nesen nav veikta injekcija.
- Notīriet injekcijas vietu ar spirta tamponu (nav pievienots).
- Ar īkšķi un rādītājpirkstu satveriet un turiet ādas laukumu ap injekcijas vietu.
- Ar dominējošo roku ātri ieduriet adatu 90° leņķī pret ādas virsmu. Ieduršanas dziļums būs atkarīgs no zemādas audu daudzuma un pilnuma un adatas garuma. Pēc adatas ieduršanas atlaidiet ādu.
- Injicējiet zāles, lēni, vienmērīgi nospiežot virzuli, līdz šļirce ir tukša. Pirms adatas izvilkšanas, lūdzu, pārliecinieties, ka ir injicēts viss B šļircē esošais zāļu daudzums.
- Ātri izvelciet adatu tajā pašā 90° leņķī, ko izmantojāt ieduršanai, vienlaikus saglabājot spiedienu uz virzuli.

8. attēls**9. solis**

Pēc injekcijas noslēdziet drošības pārsegu, izmantojot kādu no tālāk minētajām aktivizācijas metodēm.

1. Noslēgšana uz līdzenas virsmas

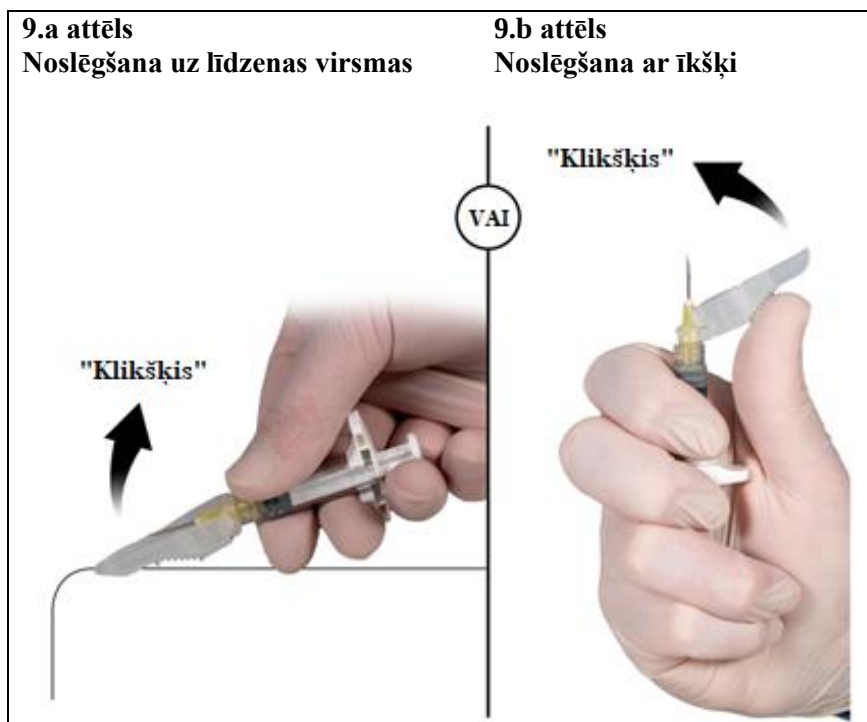
Piespiediet drošības pārsegu ar sviras pusi uz leju pret līdzenu virsmu (9.a attēls), lai nosegtu adatu un noslēgtu pārsegu.

Par noslēgšanos liecina dzirdams un sajūtams klikšķis. Noslēgtā pozīcijā adatas gals ir pilnībā nosegts.

2. Noslēgšana ar īkšķi

Novietojiet īkšķi uz drošības pārsega (9.b attēls), nosedziet adatas galu un noslēdziet pārsegu.

Par noslēgšanos liecina dzirdams un sajūtams klikšķis. Noslēgtā pozīcijā adatas gals ir pilnībā nosegts.



Kad drošības pārsegs ir noslēgts, nekavējoties izmetiet adatu un šļirci tvertnē, kas paredzēta un apstiprināta asiem priekšmetiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

05-0199

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2005. gada 7. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2010. gada 6. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

102024