

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eligard 45 mg
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná striekačka naplnená práškom na injekčný roztok obsahuje 45 mg leuporelíniumacetátu, čo zodpovedá 41,7 mg leuporelínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Prášok (injekčná striekačka B):
Striekačka naplnená bielym až sivobielym práškom.

Rozpúšťadlo (injekčná striekačka A):
Striekačka naplnená čírym, bezfarebným až svetložltým roztokom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eligard 45 mg je indikovaný na liečbu pokročilého hormonálne závislého karcinómu prostaty a na liečbu vysoko rizikového lokálneho a lokálne pokročilého karcinómu prostaty v kombinácii s rádioterapiou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie
Dospelí muži

Eligard 45 mg sa má podávať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka odborne kvalifikovaného na sledovanie odpovede na liečbu.

Eligard 45 mg sa podáva ako jednorazová podkožná injekcia každých 6 mesiacov. Injektovaný roztok vytvára pevný liekový depot a zabezpečuje kontinuálne uvoľňovanie leuporelíniumacetátu počas šesťmesačného obdobia.

Zvyčajne platí, že terapia pokročilého karcinómu prostaty Eligardom 45 mg je dlhodobá a liečba sa nemá ukončiť, ak dôjde k remisii alebo zlepšeniu.

Eligard 45 mg je možné použiť, ako neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu v kombinácii s rádioterapiou u vysoko rizikového lokalizovaného a lokálne pokročilého karcinómu prostaty.

Odozva na liečbu Eligardom 45 mg sa má sledovať prostredníctvom klinických parametrov a meraním hladiny špecifického prostatického antigénu (PSA) v sére. Klinické skúšania ukázali, že u väčšiny pacientov bez orchiektómie hladiny testosterónu vzrástli počas prvých 3 dní liečby a v priebehu ďalších 3 – 4 týždňov liečby klesli pod úroveň hladín kastrátov. Po dosiahnutí úrovne kastrátov sa tieto hodnoty udržali počas celej dĺžky trvania liečby (< 1 % výkyvy hladiny testosterónu). Ak nie je reakcia pacienta úplne optimálna, má sa overiť, či sa dosiahli hladiny sérového testosterónu alebo pretrvávajú na úrovni kastrátov. Keďže následkom nesprávnej prípravy, rekonštitúcie alebo podania môže byť nedostačujúca účinnosť, v prípade podozrenia na chybu alebo v prípade zistenia chyby pri podaní je potrebné sledovať hladiny testosterónu (pozri časť 4.4).

U pacientov s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty, ktorí neboli chirurgicky kastrovaní, sú liečení agonistom GnRH, napríklad leuprorelínom, a sú vhodní na liečbu inhibítormi androgénnej biosyntézy alebo inhibítormi androgénnych receptorov, sa môže pokračovať v liečbe agonistom GnRH.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Eligard 45 mg u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri tiež časť 4.3).

Špecifické skupiny pacientov

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Spôsob podávania

Eligard 45 mg majú pripravovať, rekonštituovať a podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí sú oboznámení s týmito postupmi. Je potrebné prísne dodržiavať návod na rekonštitúciu a podávanie lieku (pozri časti 4.4 a 6.6). Liek nesmie byť podaný, ak nie je pripravený správne.

Obsah dvoch naplnených sterilných injekčných striekačiek musí byť zmiešaný bezprostredne pred podaním Eligardu 45 mg formou podkožnej injekcie.

Ako vyplýva z údajov zo štúdií na zvieratách, je nutné, aby sa injekcia nepodávala intraarteriálne alebo intravenózne.

Tak ako aj pri iných liekoch podávaných podkožnou injekciou, miesta vpichu sa majú pravidelne meniť.

4.3 Kontraindikácie

Eligard 45 mg je kontraindikovaný u žien a u pediatrickej populácie.

Precitlivenosť na leuprorelínumacetát na iné agonisty GnRH alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

U pacientov, ktorí v minulosti podstúpili orchiektómiu (tak ako iné agonisty GnRH, ani Eligard 45 mg nespôsobuje ďalší pokles sérového testosterónu v prípade chirurgickej kastrácie).

Ako monoterapia u pacientov s karcinómom prostaty s tlakom na miechu alebo preukázanými metastázami v chrbtici (pozri tiež časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Správna rekonštitúcia: Boli hlásené prípady chýb pri zaobchádzaní s liekom, ktoré sa môžu vyskytnúť počas ktoréhokoľvek kroku prípravy lieku a ktoré môžu potenciálne viesť k nedostatočnej účinnosti. Je potrebné prísne dodržiavať návod na rekonštitúciu a podávanie lieku (pozri časť 6.6). V prípade podozrenia alebo známej chyby pri zaobchádzaní s liekom je potrebné pacientov primerane monitorovať (pozri časť 4.2).

Androgénová deprivácia môže predlžovať QT interval: Pred začiatkom liečby Eligardom 45 mg má lekár zvážiť pomer prínosu a rizika, vrátane rizika Torsade de pointes, u pacientov s rizikovými faktory na predĺženie QT intervalu v anamnéze a u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu predlžovať QT interval (pozri časť 4.5).

Kardiovaskulárne ochorenia: U mužov bolo v súvislosti s používaním agonistov GnRH hlásené zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu, náhlejšej srdcovej smrti a mŕtvice. Na základe hlásenej miery pravdepodobnosti sa riziko výskytu zdá byť nízke a pri rozhodovaní o liečbe pacientov s karcinómom prostaty sa má hodnotiť dôkladne súčasne s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi.

U pacientov užívajúcich agonisty GnRH sa majú sledovať príznaky a prejavy naznačujúce rozvoj kardiovaskulárnych ochorení a pacienti majú byť manažovaní v súlade so súčasnými klinickými odporúčaniami.

Prechodné zvýšenie testosterónu: Leuprorelíniumacetát, rovnako ako iné agonisty GnRH, spôsobuje počas prvého týždňa liečby prechodné zvýšenie sérových koncentrácií testosterónu, dihydrotestosterónu a kyslej fosfatázy. Pacienti môžu pociťovať zhoršenie existujúcich symptómov alebo objavenie sa nových symptómov, vrátane bolesti v kostiach, neuropatie, hematurie či obštrukcie močovodu alebo vývodu močového mechúra (pozri časť 4.8). Tieto symptómy zvyčajne ustúpia počas pokračovania v liečbe.

Má sa zvážiť dodatočné podávanie príslušného antiandrogénu tri dni pred začiatkom liečby leuprorelínom a počas prvých dvoch až troch týždňov liečby. Bolo hlásené, že takýto postup predchádza následkom úvodného zvýšenia hladiny sérového testosterónu.

Terapia Eligardom 45 mg po chirurgickej kastrácii nevedie u mužských pacientov k ďalšiemu zníženiu hladín sérového testosterónu.

Hustota kostí: Lekárska literatúra uvádza zníženú hustotu kostí u mužov s orchiektómiou alebo u mužov liečených agonistami GnRH (pozri časť 4.8).

Antiandrogénová terapia významne zvyšuje riziko fraktúr z dôvodu osteoporózy. Pre tento jav sú dostupné len obmedzené údaje. Fraktúry z dôvodu osteoporózy boli pozorované u 5 % pacientov po 22 mesiacoch farmakologickej androgénovej deprivácie a u 4 % pacientov po 5 až 10 rokoch liečby. Riziko fraktúr z dôvodu osteoporózy je zvyčajne vyššie ako riziko patologických fraktúr. Okrem dlhotrvajúcej testosterónovej nedostatočnosti

vpływajú na rozvoj osteoporózy aj vyšší vek, fajčenie, užívanie alkoholických nápojov, obezita a nedostatočná fyzická aktivita.

Apoplexia hypofýzy: Počas sledovania lieku po jeho uvedení na trh bola v zriedkavých prípadoch hlásená apoplexia hypofýzy (klinický syndróm súvisiaci s infarktom hypofýzy), vyskytujúca sa prevažne v priebehu 2 týždňov a v niektorých prípadoch počas prvej hodiny po prvom podaní agonistov GnRH. V týchto prípadoch sa apoplexia hypofýzy prejavila ako prudké bolesti hlavy, vracanie, poruchy videnia, oftalmoplégia, zmenami psychického stavu a v niektorých prípadoch kardiovaskulárnym kolapsom. Vyžaduje sa neodkladná lekárska starostlivosť.

Metabolické zmeny: Hyperglykémia a zvýšené riziko vzniku diabetu boli hlásené u mužov, ktorí dostávali agonisty GnRH. Hyperglykémia môže byť prejavom rozvoja diabetes mellitus alebo zhoršenia kontroly glykémie u pacientov s diabetom. U pacientov liečených agonistami GnRH sa majú pravidelne sledovať hladiny glukózy a / alebo glykovaného hemoglobínu (HbA1c) v krvi a postupovať v súlade so súčasnými odporúčaniami pre liečbu hyperglykémie alebo diabetu. Metabolické zmeny súvisiace s agonistami GnRH môžu tiež zahŕňať steatózu pečene.

Kŕče: Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o výskyte kŕčov u pacientov liečených leuprorelíniacetátom, u ktorých boli alebo neboli predispozičné faktory v anamnéze. Pri výskyte kŕčov sa má postupovať podľa aktuálnej klinickej praxe.

Idiopatická intrakraniálna hypertenzia: U pacientov liečených leuprorelínom sa hlásila idiopatická intrakraniálna hypertenzia (*pseudotumor cerebri*). Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy a príznaky idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie, vrátane závažnej a opakujúcej sa bolesti hlavy, porúch videnia a tinitu. Pri výskyte idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie sa má zvážiť ukončenie liečby leuprorelínom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou leuprorelínom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na možné prejavy a príznaky závažných kožných reakcií a starostlivo ich sledovať. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, treba leuprorelín okamžite vysadiť a (podľa potreby) zvážiť inú možnú liečbu.

Iné prípady: Pri liečbe agonistami GnRH boli pozorované prípady obštrukcie močovodu a kompresie miechy, ktoré sa môžu podieľať na paralýze s fatálnymi komplikáciami alebo bez nich. Ak sa objavia komplikácie, ako kompresia miechy alebo porucha funkcie obličiek, má sa začať s ich štandardnou liečbou.

Pacienti s vertebrálnymi metastázami a/alebo metastázami v mozgu rovnako ako pacienti s obštrukciou močových ciest majú byť dôkladne sledovaní počas prvých týždňov liečby.

4.5 Liekové a iné interakcie

S Eligardom 45 mg sa neuskutočnili žiadne farmakokinetické interakčné skúšania. Neexistujú žiadne hlásenia o interakcii leuprorelíniacetátu s inými liekmi.

Nakoľko androgénová deprivácia môže predlžovať QT interval, má sa dôkladne zvážiť súbežné používanie Eligardu 45 mg s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo liekmi, ktoré môžu vyvolať Torsade de pointes, ako antiarytmiká triedy I A (napr. chinidín, disopyramid), triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadón, moxifloxacin, antipsychotiká a ďalšie (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neaplikovateľné, keďže Eligard 45 mg je kontraindikovaný u žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania o účinkoch Eligardu 45 mg na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje môže byť narušená pre únavu, závraty a poruchy videnia, čo sú možné vedľajšie účinky liečby alebo následky základného ochorenia.

4.8 Nežiaduce účinky

Vedľajšie účinky pozorované počas liečby Eligardom 45 mg sú väčšinou spôsobené špecifickým farmakologickým pôsobením liečiva leuprorelíniumacetát, ktoré spôsobuje najmä zvýšenie a zníženie hladín určitých hormónov. Veľmi často hlásenými vedľajšími účinkami sú návaly tepla, nauzea, únava, malátnosť a dočasné lokálne podráždenie v mieste vpichu. Slabé alebo stredne silné návaly tepla sa vyskytujú približne u 58 % pacientov.

Prehľad nežiaducich účinkov zoradených do tabuľky

Počas klinických skúšaní s Eligardom 45 mg boli u pacientov s pokročilým karcinómom prostaty pozorované nasledujúce nežiaduce účinky. Nežiaduce účinky sú klasifikované podľa frekvencie výskytu ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka č. 1: Nežiaduce účinky v klinických skúšaniach s Eligardom	
Infekcie a nákazy časté menej časté	zápal sliznice nosohltana infekcia močovej sústavy, lokálne infekcie kože
Poruchy metabolizmu a výživy menej časté	zhoršenie diabetes mellitus
Psychické poruchy menej časté	abnormálne sny, depresia, zníženie pohlavnej túžby
Poruchy nervového systému menej časté Zriedkavé neznáme	závrat, bolesť hlavy, hypoestézia, insomnie, poruchy vnímania chuti, poruchy čuchu, vertigo abnormálne mimovoľné pohyby idiopatická intrakraniálna hypertenzia (<i>pseudotumor cerebri</i>) (pozri časť 4.4)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti neznáme	predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
Poruchy ciev	

veľmi časté menej časté zriedkavé	návaly tepla hypertenzia, hypotenzia synkopa, kolaps
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína menej časté neznáme	rinorea, dyspnoe intersticiálne ochorenie pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu časté menej časté zriedkavé	nauzea, hnačky, gastroenteritída/kolitída zápcha, sucho v ústach, dyspepsia, vracanie flatulencia, eruktácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva veľmi časté časté menej časté zriedkavé neznáme	ekchymóza, erytém pruritus, nočné potenie lepkavosť, zvýšené potenie alopécia, kožné vyrážky Stevensov-Johnsonov syndróm / toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN) (pozri časť 4.4) Toxická kožná erupcia Multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva časté menej časté	artralgia, bolesť končatín, myalgia, zimnica, slabosť bolesť chrbta, svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest časté menej časté	znížená frekvencia močenia, ťažkosti s močením, dyzúria, noktúria, oligúria spazmus močového mechúra, hematúria, zvýšená frekvencia močenia, retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov časté menej časté zriedkavé	citlivosť prsníkov, atrofia semenníkov, bolesť v semenníkoch, neplodnosť, hypertrofia prsníkov, erektilná dysfunkcia, zmenšená veľkosť penisu gynekomastia, impotencia, porucha semenníkov bolesť v prsníkoch
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania veľmi časté časté menej časté zriedkavé veľmi zriedkavé	únavu, pálenie v mieste vpichu, parestézia v mieste vpichu malátnosť, bolesť v mieste vpichu, hematóm v mieste vpichu, štipanie v mieste vpichu, svrbenie v mieste vpichu, zatvrdnutie v mieste vpichu, letargia, bolesť, pyrexia ulcerácia v mieste vpichu nekróza v mieste vpichu
Poruchy krvi a lymfatického systému	

časté	hematologické zmeny, anémia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	zvýšená kreatinín-fosfokináza v krvi, predĺžený čas koagulácie
menej časté	zvýšená alanín-aminotransferáza, zvýšené triacylglyceridy v krvi, predĺžený protrombínový čas, zvýšená hmotnosť

Ďalšie nežiaduce účinky zvyčajne hlásené v spojitosti s podávaním liečiva leuporelíniumacetát zahŕňajú periférny edém, embóliu pľúc, palpitácie, bolesť svalov, zmenu v citlivosti kože, svalovú slabosť, triašku, kožný výsev (raš), amnéziu a poruchy videnia. Atrofia svalov bola pozorovaná pri dlhodobom podávaní liekov tejto skupiny. Zriedkavo bol po podaní krátkodobo alebo dlhodobu účinných agonistov GnRH pozorovaný infarkt v mieste apoplexie hypofýzy. Zriedkavo sa pozorovala trombocytopenia a leukopenia. Pozorovali sa zmeny v glukózovej tolerancii.

Po podaní analógu agonistu GnRH boli hlásené kŕče (pozri časť 4.4).

Lokálne nežiaduce účinky hlásené po podaní injekcie Eligardu 45 mg sú typické reakcie, často sa vyskytujúce pri rovnakých typoch podkožne injektovaných liekov.

Zvyčajne sú tieto lokálne nežiaduce účinky po podaní podkožnej injekcie mierne a majú krátke trvanie.

Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie boli zriedkavo hlásené po podaní analógu agonistu GnRH.

Zmeny v hustote kostí

Znížená hustota kostí bola v odbornej literatúre hlásená u mužov po orchiektómii alebo u mužov, ktorí boli liečení analógmi GnRH. Je možné predpokladať, že dlhodobá liečba leuporelíniumacetátom môže vykazovať nárast príznakov osteoporózy. Podrobnejšie informácie týkajúce sa zvýšeného rizika fraktúr z dôvodu osteoporózy (pozri časť 4.4).

Exacerbácia prejavov a príznakov ochorenia

Liečba leuporelíniumacetátom môže počas prvých týždňov liečby spôsobiť exacerbáciu prejavov a príznakov ochorenia. Ak dôjde k zhoršeniu stavu, napríklad metastáz v chrbtici a/alebo obštrukcii močovej sústavy či hematurii, môžu nastať neurologické komplikácie, akými sú slabosť a/alebo parestézia dolných končatín alebo zhoršenie symptómov močovej sústavy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Možnosť zneužitia a úmyselné predávkovanie sú v prípade Eligardu 45 mg málo pravdepodobné. Z klinickej praxe neboli hlásené prípady predávkovania

leuprarelíniacetátom alebo jeho zneužitia, ak však dôjde k nadmernej expozícii, odporúča sa pozorovanie pacienta a podporná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín
ATC kód: L02A E02

Leuprarelíniacetát je syntetický, nonapeptidový analóg prirodzene sa vyskytujúceho gonadotropín-uvoľňujúceho hormónu (GnRH), ktorý pri kontinuálnom podávaní inhibuje sekréciu gonadotropínov a potláča testikulárnu steroidogézu u mužov. Po prerušení terapie liekom je tento účinok reverzibilný. Hoci má agonista väčší účinok ako prirodzený hormón, čas obnovenia hladín testosterónu môže byť u pacientov rôzny.

Podávanie leuprarelíniacetátu vyvoláva počiatočné zvýšenie cirkulujúcich hladín luteinizačného hormónu (LH) a folikulostimulačného hormónu (FSH), čo vedie k prechodnému zvýšeniu hladín gonádových steroidov, testosterónu a dihydrotestosterónu u mužov. Kontinuálne podávanie leuprarelíniacetátu vedie k zníženiu hladín LH a FSH. U mužov sa hladina testosterónu zníži pod hranicu kastrátov (≤ 50 ng/dl). K tomuto poklesu dôjde v priebehu 3 až 4 týždňov po začatí liečby. Priemerné hladiny testosterónu sú po 6 mesiacoch $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, čo je porovnateľné s hladinami po bilaterálnej orchiektómii. S výnimkou jedného pacienta dosiahli všetci pacienti, ktorí v pivotnom klinickom skúšaní dostali plnú dávku 45 mg leuprarelínu, hladiny kastrátov do 4 týždňov. U prevažnej väčšiny pacientov boli pozorované hodnoty hladiny testosterónu pod 20 ng/dl, aj keď celkový prínos týchto nízkych hladín ešte nebol stanovený. Hodnoty PSA poklesli v priebehu 6 mesiacov o 97 %.

Dlhodobé skúšania preukázali, že pokračovanie v liečbe udržiava testosterón pod úroveň kastrátov až 7 rokov, resp. pravdepodobne neobmedzene.

Počas programu klinických skúšaní nebola priamo meraná veľkosť tumorov, ale zistila sa nepriama prospešná odozva na liečbu, čo dokazuje 97 % pokles priemerného PSA pri užívaní Eligardu 45 mg.

Vo fáze III randomizovaného klinického skúšania zahŕňajúceho 970 pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty (najmä pacientov T2c - T4 a niekoľko pacientov T1c až T2b s patologickým ochorením regionálnych uzlín), z ktorých 483 bolo zaradených do skupiny s krátkodobou androgénovou deprivácnou liečbou (6 mesiacov) v kombinácii s rádioterapiou a 487 do dlhodobej liečby (3 roky), analýza non-inferiority porovnávala krátkodobú konkomitantnú a adjuvantnú hormonálnu liečbu agonistom GnRH (triptorelín alebo goserelín) voči dlhodobej liečbe. Celková 5 ročná mortalita bola 19,0 % v krátkodobej skupine a 15,2 % v dlhodobej skupine. Pozorovaný pomer rizík 1,42 s horným jednostranným 95,71 % intervalom spoľahlivosti 1,79 alebo obojstranným 95,71 % intervalom spoľahlivosti 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ pre non-inferioritu), ukazujú, že kombinácia rádioterapie so šesť-mesačnou androgénou depriváciou poskytuje kratšie prežívanie v porovnaní s rádioterapiou spolu s 3 roky trvajúcou androgénou depriváciou. Celkové prežívanie po 5 rokoch dlhodobej liečby je 84,8 % a prežívanie po krátkodobej liečbe je 81,0 %. Celková kvalita života pri použití dotazníka QLQ-C30 sa významne nelíšila medzi týmito dvoma skupinami ($P = 0,37$). Výsledky sú dominantné pre skupinu pacientov s lokálne pokročilými nádormi.

Dôkazy pre indikáciu u vysoko rizikového lokalizovaného karcinómu prostaty sú založené na publikovaných štúdiách rádioterapie kombinovanej s analógmi GnRH, vrátane leuprorelíniumacetátu. Boli analyzované klinické dáta z 5 publikovaných skúšaní (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 a D'Amico a kolektív, JAMA, 2004), ktoré všetky preukazujú prínos kombinácie analógov GnRH a rádioterapie. Pre indikácie lokálne pokročilého karcinómu prostaty a vysoko rizikového lokalizovaného karcinómu prostaty nebolo možné v publikovaných štúdiách jasne rozlíšiť príslušné skúšané skupiny.

Klinické údaje ukázali, že rádioterapia a následná 3-ročná androgénna deprivácia je vhodnejšia ako rádioterapia s následnou 6-mesačnou androgénnou depriváciou. Podľa štandardných liečebných postupov, je pre pacientov T3 - T4 liečených rádioterapiou odporúčaná dĺžka liečby formou androgénnej deprivácie 2 - 3 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia: U pacientov s pokročilým karcinómom prostaty stúpajú priemerné sérové koncentrácie leuprorelínu po úvodnej injekcii na 82 ng/ml do 4,4 hod. (C_{max}) po podaní injekcie. Sérové hladiny zostávali relatívne konštantné (0,2 – 2 ng/ml) po počiatočnom zvýšení, ktoré nasleduje po každej injekcii (plató fáza od 3 – 168 dní po každej dávke). Nie sú žiadne dôkazy o akumulácii po opakovanom podávaní.

Distribúcia: Priemerný rovnovážny objem distribúcie leuprorelínu po intravenóznom bolusovom podaní bol u zdravých mužských dobrovoľníkov 27 litrov. Väzba *in vitro* na proteíny ľudskej plazmy sa pohybovala od 43 % do 49 %.

Eliminácia: U zdravých mužských dobrovoľníkov bolus 1 mg leuprorelíniumacetátu podaný intravenózne ukázal, že priemerný systémový klírens je 8,34 l/h s konečným polčasom eliminácie približne 3 hodiny na základe dvojkompartimentového modelu.

Neboli vykonané žiadne skúšania zamerané na exkréciu Eligardu 45 mg.

Neboli vykonané skúšania zamerané na metabolizmus Eligardu 45 mg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické skúšania s leuprorelíniumacetátom odhalili u oboch pohlaví účinky na reprodukčný systém, ktoré sa očakávali na základe známych farmakologických vlastností. Ukázalo sa, že tieto účinky sú reverzibilné po ukončení liečby a náležitom období regenerácie. Leuprorelíniumacetát nevykázal teratogenitu. Embryotoxicita/letalita bola pozorovaná u králikov v súlade s farmakologickými účinkami leuprorelíniumacetátu na reprodukčný systém.

Štúdie karcinogenity sa vykonali u potkanov a myší počas 24 mesiacov. U potkanov bol po podkožnom podaní dávok od 0,6 do 4 mg/kg/deň pozorovaný vyšší výskyt apoplexie hypofýzy v závislosti od dávky. Takýto účinok nebol pozorovaný u myší.

Leuprorelíniumacetát a príbuzný jednomesačný liek Eligard 7,5 mg nevykázali mutagénny potenciál v sérii skúšaní *in vitro* a *in vivo*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Rozpúšťadlo (injekčná striekačka A): polyglaktín (85:15)
N - metylpyrolidón

Prášok (injekčná striekačka B): Žiadne

6.2 Inkompatibility

Leuprorelín prítomný v injekčnej striekačke B sa smie zmiešať len s rozpúšťadlom v injekčnej striekačke A, nesmie sa zmiešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Keď už liek vyberiete z chladničky, môže byť skladovaný v pôvodnom balení pri izbovej teplote (do 25 °C) počas štyroch týždňov.

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok sa má zmiešať a podať pacientovi ihneď po prvom otvorení vamičky.

Po rekonštitúcii: ihneď použite, keďže viskozita roztoku sa časom zvyšuje.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C); v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Liek musí mať pred podaním izbovú teplotu. Vyberte ho z chladničky približne 30 minút pred jeho použitím. Keď už liek vyberiete z chladničky, môže byť skladovaný v pôvodnom balení pri izbovej teplote (do 25 °C) počas štyroch týždňov.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vopred pripojený injekčný systém pozostáva z:

- jednej naplnenej injekčnej striekačky, z cyklického olefinového kopolyméru obsahujúcej prášok (injekčná striekačka B)
- Jednej naplnenej injekčnej striekačky z polypropylénu obsahujúcej roztok (injekčná striekačka A)
- konektora s aretačným tlačidlom pre injekčné striekačky A a B

Injekčná striekačka A má hrot piestu z termoplastovej gumy. Hrot piestu injekčnej striekačky B je z chlórbutylovej gumy.

Dostupné sú nasledujúce veľkosti balenia:

- Súprava obsahuje teplom tvarovanú vamičku a sterilnú injekčnú ihlu veľkosti 18G v papierovom obale.
Vamička obsahuje vopred pripojený injekčný systém a vrečko s vysúšadlom.
- Spojené balenie obsahujúce 2 súpravy s predpripojenými injekčnými systémami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

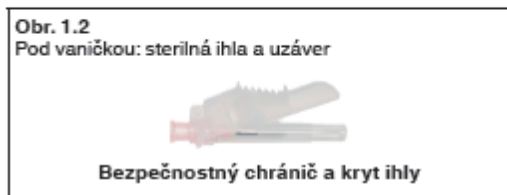
6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vyberte liek z chladničky približne 30 minút pred jeho použitím a nechajte ho tak zohriať na izbovú teplotu.

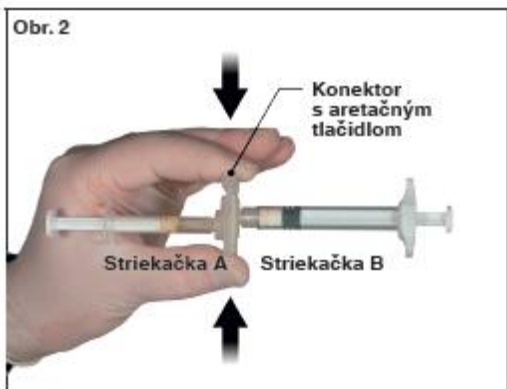
Prosím, najskôr pripravte pacienta na podanie injekcie, potom pripravte liek podľa nasledujúcich pokynov. Ak sa pri príprave lieku nepoužije správny postup, liek sa nemá podať, pretože v dôsledku nesprávnej rekonštitúcie lieku môže dôjsť k nedostatočnému klinickému účinku.

Krok 1: Na čistej podložke otvorte vaničku odtrhnutím fólie z rohu na vybratie obsahu. Vrecko s vysušadlom vyhoďte. Vyberte predpripojený injekčný systém (obrázok 1.1) z vaničky. Odlepením papierového štítku otvorte balenie s bezpečnostnou ihlou (obrázok 1.2).

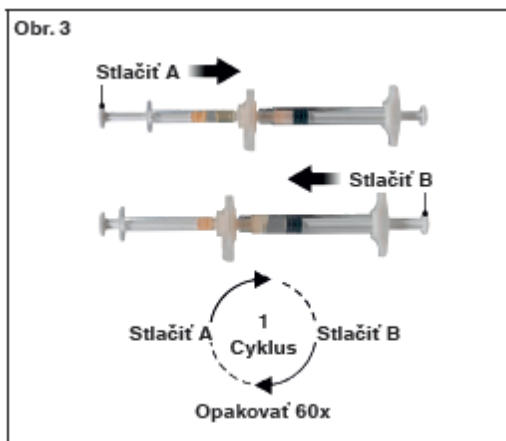
Poznámka: Injekčná striekačka A a injekčná striekačka B nemajú byť ešte zarovnané (napojené).



Krok 2: Uchopte aretačné tlačidlo na konektore prstom a palcom a stlačte (obrázok 2), kým nebudete počuť cvaknutie. Obe injekčné striekačky budú zarovnané (napojené). Na aktiváciu konektora nie je vyžadovaná žiadna zvláštna orientácia injekčného systému. Neohýbajte systém injekčných striekačiek (vezmite, prosím, na vedomie, že to môže spôsobiť presakovanie, pretože môžete injekčné striekačky čiastočne odskrutkovať).



Krok 3: Injekčné striekačky držte vo vodorovnej polohe a tekutý obsah premiestnite z injekčnej striekačky A do prášku leuprorelínium-acetátu obsiahnutého v injekčnej striekačke B. Liek dôkladne premiešajte vo vodorovnej polohe po dobu 60 cyklov jemným zatlačením obsahu oboch injekčných striekačiek tam a späť medzi obe injekčné striekačky (cyklus je jedno zatlačenie piestu pre injekčnú striekačku A a jedno zatlačenie piestu pre injekčnú striekačku B), aby ste získali homogénny viskózný roztok (obrázok 3). Systém injekčnej striekačky neohýbajte (vezmite prosím na vedomie, že to môže spôsobiť prosakovanie, pretože môžete striekačky čiastočne odskrutkovať).

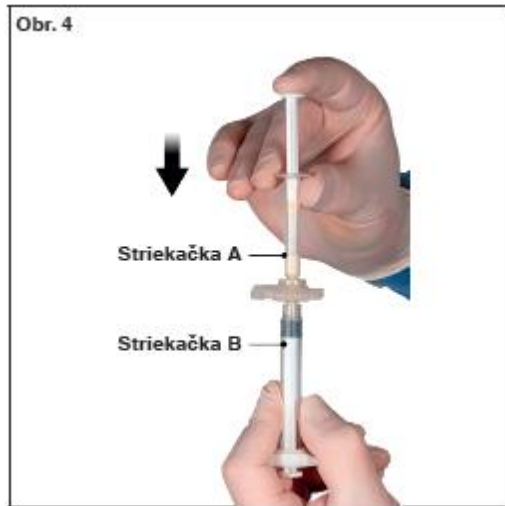


Dôkladným premiešaním vznikne viskózný roztok, ktorý môže byť vo farebnej škále od bezfarebnej, po bielu až svetložltú (prípadne s bielym až svetložltým tieňovaním).

Upozornenie: Po zmiešaní okamžite pokračujte v ďalšej fáze prípravy, pretože liek sa stáva časom viskóznejší. Liek po zmiešaní neuchovávajte v chladničke.

Poznámka: Liek sa musí premiešať uvedeným spôsobom. Správne premiešanie NEDOSIAHNETE pretrepávaním

Krok 4: Po premiešaní držte injekčné striekačky zvisle so striekačkou B na spodku. Injekčné striekačky majú zostať bezpečne spojené. Natiahnite celý zmiešaný liek do injekčnej striekačky B (krátka, široká injekčná striekačka) zatlačením piestu injekčnej striekačky A a miernym vytiahnutím piestu injekčnej striekačky B (obrázok 4)

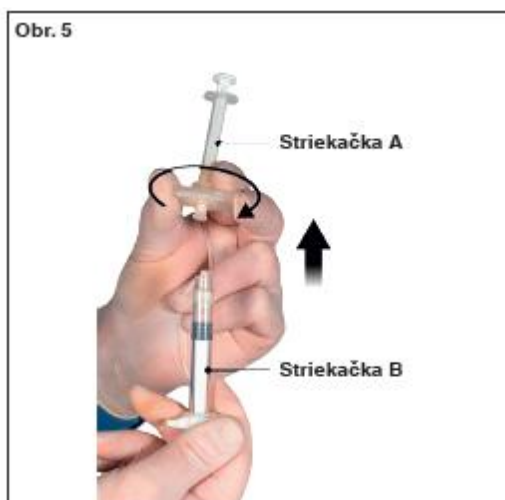


Krok 5: Uistite sa, že piest injekčnej striekačky A je úplne zatlačený nadol, držte konektor a odskrutkujte ho z injekčnej striekačky B. Injekčná striekačka A zostane pripojená ku konektoru (obrázok 5).

Zabezpečte, aby žiaden obsah nevytiekol, inak by ihla po nasadení dobre netesnila.

Poznámka: V tekutine môže zostať jedna veľká bublina alebo niekoľko malých vzduchových bublín, čo je prijateľné.

Prosím, neodstraňujte vzduchové bubliny z injekčnej striekačky B v tejto fáze prípravy, lebo môže dôjsť k strate obsahu.



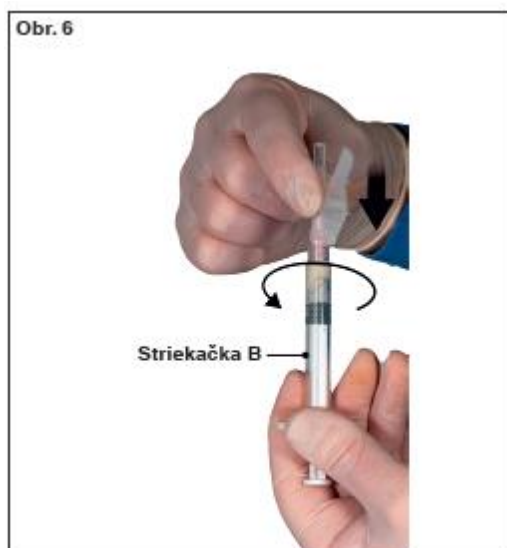
Krok 6:

- Injekčnú striekačku B držte kolmo nahor a pridržte biely piest, aby ste zabránili úniku lieku.
- Bezpečnostnú ihlu nasadíte na injekčnú striekačku B a jemne pootočte v smere hodinových ručičiek približne tri štvrtiny obrátky, pokiaľ nebude ihla upevnená (obr. 6).

Neuťahujte príliš silno. Môže to spôsobiť prasknutie konektora ihly a následne únik lieku počas injekčného podania. Bezpečnostný kryt sa môže poškodiť aj vtedy, ak je ihla zaskrutkovaná príliš veľkou silou.

Ak konektor ihly praskne, ak sa zdá, že je poškodený alebo ak liek vyteká, liek sa nemá použiť. Poškodená ihla sa nemá vymieňať/nahrádzať a liek sa nemá injekčne podať. Celý liek sa má bezpečne zlikvidovať.

V prípade poškodenia konektora ihly sa má použiť ako náhrada nový liek.

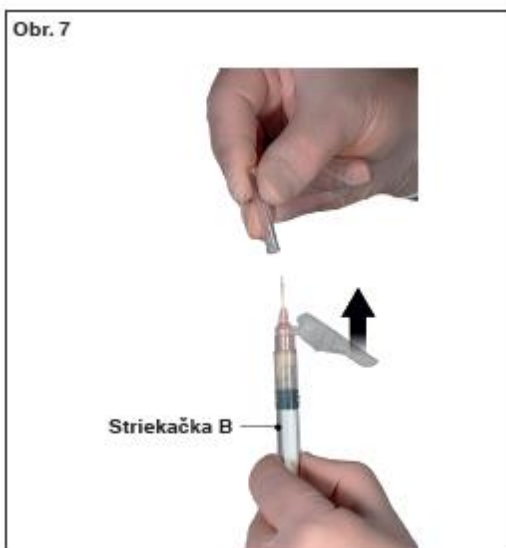


Krok 7: Odklopte ochranný kryt z ihly a bezprostredne pred podaním injekcie odstráňte ochranné viečko ihly (obr. 7).

Upozornenie: Neaktivujte ochranný (bezpečnostný) mechanizmus ihly pred podaním injekcie.

Ak sa zdá, že nástavec ihly je poškodený alebo presakuje, liek sa **NESMIE** používať.

Poškodená ihla sa **NESMIE** nahradiť a liek sa **NESMIE** podať. V prípade poškodenia nástavca ihly použite inú súpravu **ELIGARD**.

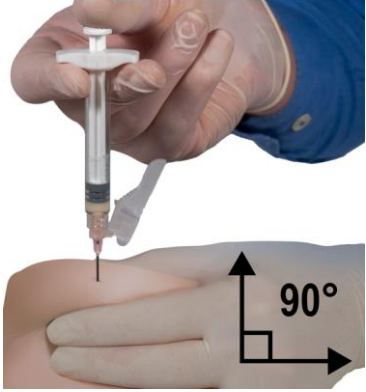


Krok 8: Pred podaním injekcie odstráňte veľké vzduchové bubliny z injekčnej striekačky B. Liek podajte subkutánne, počas podávania je ochranný kryt mimo ihly.

Proces podania:

- Vyberte si miesto vpichu na bruchu, hornej časti zadku alebo iné miesto s primeraným množstvom podkožného tkaniva, ktoré nemá nadmerný pigment, uzliny, lézie alebo ochlpenie a nebolo nedávno použité.
- Miesto vpichu očistite tampónom napusteným alkoholom (nie je súčasťou súpravy).
- Palcom a ukazovákom uchopte a stlačte oblasť kože okolo miesta vpichu.



• Pomocou svojej dominantnej ruky rýchlo vpichnete ihlu pod uhlom 90° do povrchu kože. Hĺbka vpichu bude závisieť od množstva a plnosti podkožného tkaniva a dĺžky ihly. Po vpichu ihly kožu uvoľnite. • Liek aplikujte pomalým, rovnomerným stlačením a tlačte piest až kým sa injekčná striekačka nevyprázdni. Pred odstránením ihly sa uistite, že ste podali celé množstvo lieku v injekčnej striekačke B. • Rýchlo vytiahnite ihlu pod rovnakým uhlom 90°, aký bol použitý pri vpichu, pričom držte stlačený piest.	
--	--

Krok 9: Po podaní injekcie uzamknite ochranný kryt pomocou niektorého z nižšie uvedených spôsobov na aktiváciu ochranného krytu ihly.

1. Uzavretie o rovný povrch

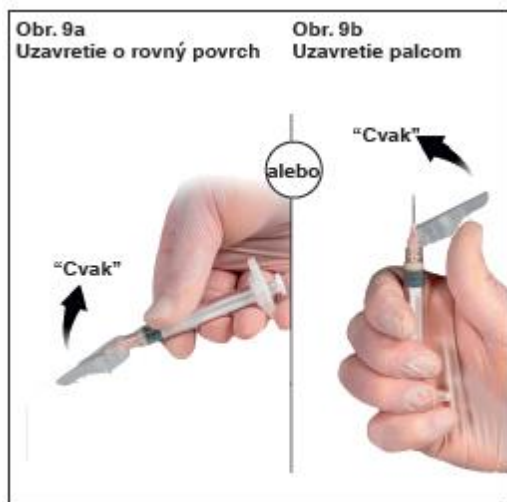
Zatlačte ochranný (bezpečnostný) kryt pritlačením páky dole o rovný povrch (obr. 9a), aby ste zakryli ihlu a uzamkli ochranný kryt.

Overte uzamknutie ochranného krytu počutelným kliknutím a dotykom. Uzamknutý ochranný kryt úplne prekryje hrot ihly.

2. Uzavretie palcom

Pritlačte palec na ochranný kryt (obr. 9b), zakryte hrot ihly a kryt uzamknite.

Overte uzamknutie počutelným kliknutím a dotykom. Uzamknutý ochranný kryt úplne prekryje hrot ihly.



Po uzamknutí bezpečnostného krytu ihneď vyhod'te injekčnú ihlu a injekčnú striekačku do príslušného kontajnera na ostré predmety.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Miláno
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 56/0473/07-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. novembra 2007

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. augusta 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024