

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Eligard™; 45 mg; prašak i rastvarač za rastvor za injekciju

INN: leuprorelin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjen injekcioni špric sa praškom za rastvor za injekciju sadrži 45 mg leuprorelin-acetata, što odgovara 41,7 mg leuprorelina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju.

Prašak (špric B):

bele do skoro bele boje, bez stranih čestica i nenarušene konzistencije liofilizata

Rastvarač (špric A):

bistar, bezbojan do svetložuti viskozni rastvor, bez mehaničkih onečišćenja

Rekonstituisan lek

bezbojan do svetložut, viskozni rastvor koji može sadržati mehuriće vazduha, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Eligard, jačine 45 mg je indikovao za lečenje uznapredovalog hormonski zavisnog karcinoma prostate i za lečenje visoko rizičnog lokalizovanog i lokalno uznapredovanog hormonski zavisnog karcinoma prostate u kombinaciji sa radioterapijom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje kod odraslih muškaraca

Lek Eligard, jačine 45 mg treba primenjivati pod nadzorom zdravstvenog stručnjaka koji ima iskustva u praćenju odgovora na primenjeno lečenje.

Lek Eligard, jačine 45 mg se primenjuje kao pojedinačna supkutana injekcija jednom na svakih 6 meseci. Injekcija datog rastvora, stvara čvrsti depo iz kojeg se lek otpušta i koji pruža kontinuirano oslobađanje leuprorelin-acetata tokom perioda od šest meseci.

Po pravilu, lečenje uznapredovalog karcinoma prostate lekom Eligard podrazumeva dugotrajnu terapiju i ne treba ga prekidati kada nastane remisija ili poboljšanje.

Lek Eligard se može koristiti kao neoadjuvantna ili adjuvantna terapija u kombinaciji sa radioterapijom kod visoko rizičnog lokalizovanog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate.

Odgovor na primenu leka Eligard treba pratiti na osnovu kliničkih parametara i merenjem koncentracije prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu. Klinička ispitivanja pokazuju da se koncentracije testosterona povećaju tokom prva tri dana primene leka kod većine neorhiektomisanih pacijenata, a zatim tokom 3-4 nedelje opadnu ispod koncentracije koja je karakteristična nakon medicinske kastracije. Jednom dostignuta koncentracija koja je karakteristična nakon kastracije, održava se onoliko dugo koliko traje primena leka (kod < 1% slučajeva koncentracija testosterona prevazilazi te vrednosti). U slučaju da odgovor pacijenta na primenjeno lečenje nije optimalan, treba potvrditi da li je dostignuta koncentracija testosterona u serumu, odnosno da li je ostala na koncentraciji koja je bila nakon kastracije. Izostanak efikasnosti može nastati usled nepravilne pripreme, rekonstitucije ili primene leka, a koncentraciju testosterona bi trebalo evaluirati u slučajevima kada se posumnja ili tačno zna da je došlo do greške u rukovanju (videti odeljak 4.4)

Terapija primenom GnRH agonista se može nastaviti kod pacijenata sa metastatskim karcinomom prostate rezistentnim na kastraciju, koji nisu hirurški kastrirani a primaju GnRH agoniste kakav je leuprorelin, i odgovaraju kriterijumima za primenu terapije sa inhibitorima biosinteze androgena ili inhibitorima androgenog receptora.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Eligard 45 mg, nije utvrđena kod dece uzrasta 0 do 18 godina (videti takođe odeljak 4.3).

Prilagođavanje doze kod posebnih populacija pacijenata

Nisu sprovedena klinička ispitivanja kod pacijenata koji imaju poremećaj funkcije jetre ili bubrega.

Način primene

Eligard treba da bude pripremljen, rekonstituisan i primenjen od strane zdravstvenih radnika koji su obučeni za tu proceduru. Informacije o rekonstituciji leka pre njegove primene moraju se striktno poštovati (pogledati odeljke 4.4 i 6.6.). Ukoliko lek nije pripremljen na propisan način, ne treba ga primenjivati.

Sadržaj dva napunjena sterilna injekciona šprica treba izmešati neposredno pre primene supkutane injekcije leka Eligard.

Na osnovu podataka iz ispitivanja sprovedenih na životinjama, treba strogo izbegavati primenu intraarterijske ili intravenske injekcije.

Kao i kod supkutane primene ostalih lekova, mesto davanja injekcije treba povremeno promeniti.

4.3. Kontraindikacije

Lek Eligard je kontraindikovao kod žena i kod pedijatrijskih pacijenata.

Preosetljivost na leuprorelin-acetat ili druge GnRH agoniste ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka (videti odeljak 6.1).

Kod pacijenata koji su prethodno imali orhiektomiju (kao i prilikom primene ostalih GnRH agonista, lek Eligard neće dovesti do daljeg snižavanja koncentracije testosterona u serumu u slučajevima hirurške kastracije).

Kao monoterapija karcinoma prostate kod pacijenata kod kojih je došlo do kompresije kičmene moždine ili kod kojih su dokazane metastaze na kičmenom stubu (videti odeljak 4.4)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ispravna rekonstitucija: Prijavljene su greške prilikom rukovanjem leka koje mogu nastati tokom bilo kog koraka u postupku rekonstitucije leka što može dovesti do izostanka efikasnosti leka. Potrebno je strogo slediti uputstva za rekonstituciju i primenu leka (pogledati odeljak 6.6.)

Ukoliko postoji sumnja ili je ustanovljena greška u rukovanju lekom Eligard, pacijente treba pažljivo pratiti (pogledati odeljak 4.2).

Androgena deprivacija može da dovede do produženja QT interval.

Poseban oprez je neophodan kod pacijenata sa faktorom rizika za produžavanje QT-intervalu ili kod pacijenata na istovremenoj terapiji sa lekovima koji mogu da produžavaju QT-interval (videti odeljak 4.5), lekar treba da proceni odnos rizika i koristi primene leka, uključujući i mogućnost pojava *Torsade de pointes* pre započinjanja terapije sa lekom Eligard.

Kardiovaskularna oboljenja: zabeležen je povećan rizik za nastanak infarkta miokarda, iznenadne srčane smrti i moždanog udara koji su udruženi sa primenom GnRH agonista kod muškaraca. Rizik izgleda nizak na osnovu prijavljene analize mogućeg rizika (odds ratio), a u slučaju određivanja terapije pacijentima sa karcinomom prostate treba ga pažljivo proceniti zajedno sa kardiovaskularnim faktorima rizika. Kod pacijenata koji primaju GnRH agoniste treba pratiti simptome i znake koji ukazuju na razvoj kardiovaskularnih oboljenja i postupati u skladu sa aktuelnom kliničkom praksom.

Prolazna pogoršanja nivoa testosterona: leuprorelin-acetat, kao i ostali GnRH agonisti, dovodi tokom prve nedelje primene do prolaznog povećanja koncentracije testosterona, dihidrotestosterona i kisele fosfataze u serumu. Pacijenti mogu osetiti pogoršanje simptoma ili ispoljavanje novih simptoma, uključujući bolove u kostima, neuropatiju, hematuriju ili opstrukciju mokraćnog kanala (ureter) ili izlaza mokraćne bešike (videti odeljak 4.8). Ovi simptomi se obično povlače tokom nastavka primene leka.

Treba razmotriti dodatnu primenu odgovarajuće antiandrogene terapije, čija primena bi počela 3 dana pre početka primene leuprorelina i nastavila se tokom prve dve do tri nedelje lečenja. Opisano je da se na ovaj način sprečavaju posledice inicijalnog povećanja koncentracije testosterona u serumu.

Nakon hirurške kastracije, lek Eligard ne dovodi do daljeg smanjenja koncentracije testosterona u serumu kod muškaraca.

Gustina kosti: smanjenje gustine koštane mase bilo je zabeleženo u medicinskoj literaturi kod muškaraca koji su imali orhijektomiju ili koji su lečeni primenom GnRH agonista (videti odeljak 4.8).

Primena antiandrogene terapije značajno povećava rizik za nastanak fraktura usled osteoporoze. O tome postoje vrlo ograničeni podaci. Prelomi usled osteoporoze zapaženi su kod 5% pacijenata nakon 22 meseca farmakološke androgene deprivacije, i kod 4% pacijenata nakon 5 do 10 godina lečenja. Rizik za nastanak fraktura usled osteoporoze je uopšteno viši od rizika za nastanak patoloških fraktura.

Osim dugotrajne deficijencije testosterona, starije životno doba, pušenje i konzumiranje alkoholnih pića, gojaznost i nedovoljna fizička aktivnost mogu imati uticaja na razvoj osteoporoze.

Apopleksija hipofize: tokom postmarketinške studije, retki slučajevi apopleksije hipofize (klinički sindrom nastao usled infarkta hipofize) prijavljeni su nakon primene GnRH agonista, pri čemu je većina nastala tokom dve nedelje od primene prve doze, a neki i tokom prvog sata. Kod ovih slučajeva, apopleksija hipofize ispoljila se kao iznenadna glavobolja, povraćanje, poremećaj vida, oftalmoplegija, izmenjeno mentalno stanje i ponekad kardiovaskularni kolaps. U takvim slučajevima je neophodna hitna medicinska pomoć.

Hiperglikemija i dijabetes: hiperglikemija i povećan rizik od nastanka dijabetesa su zabeleženi kod muškaraca koji primaju terapiju GnRH agonista. Hiperglikemija može predstavljati razvoj dijabetes melitusa ili pogoršanje glikemijske kontrole kod pacijenata sa dijabetesom. Preporučuje se periodično praćenje vrednosti glukoze u krvi i/ili glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) kod pacijenata koji primaju terapiju GnRH agonista i primena važeće kliničke prakse za terapiju hiperglikemije ili dijabetesa.

Konvulzije: postmarketinške prijave konvulzija su bile zabeležene kod pacijenata na leuprorelin acetat terapiji sa ili bez prethodnog prisustva predisponirajućih faktora. Konvulzijama treba pristupati u skladu sa aktuelnom kliničkom praksom.

Ostali događaji: slučajevi opstrukcije uretre i kompresije kičmene moždine, koji mogu doprineti nastanku paralize sa ili bez fatalnih komplikacija, prijavljeni su kod primene GnRH agonista. Ako se razvije kompresija kičmene moždine ili oštećenje funkcije bubrega, treba primeniti standardne mere lečenja ovih komplikacija.

Pacijente sa vertebralnim i/ili metastazama na mozgu kao i pacijente sa opstrukcijom urinarnog trakta treba pažljivo pratiti tokom prvih nekoliko nedelja primene leka.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Farmakokinetičke studije lek-lek interakcija nisu rađena sa lekom Eligard. Nisu zabeležene prijave interakcije leuprorelin-acetata sa ostalim lekovima.

Pošto androgena deprivacija može dovesti do produženja QT intervala, treba pažljivo proceniti istovremenu primenu leka Eligard sa lekovima za koje je poznato da produžavaju QT interval ili lekovima koji mogu da indukuju *Torsade de pointes*, kao što su antiaritmici klase IA (npr. hinidin, dizopiramid) ili klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotici itd. (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Nije relevantno, jer je primena leka Eligard kontraindikovana kod žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja leka Eligard na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama može biti umanjena usled zamora, vrtoglavice ili poremećaja vida koji se opisuju kao moguća neželjena dejstva leka ili mogu biti posledica osnovne bolesti.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjene reakcije zabeležene pri primeni leka Eligard 45mg su uglavnom posledica specifičnog farmakološkog delovanja leuprorelin acetata, odnosno povećanja i smanjenja koncentracije određenih hormona. Najčešće prijavljene neželjene reakcije su talasi vrućine, mučnina, malaksalost, zamor i povremene lokalne iritacije na mestu davanja injekcije. Blagi do umereni talasi vrućine pojavljuju se kod oko 58% pacijenata.

Sledeća neželjena dejstva prijavljena su tokom kliničkih ispitivanja leka Eligard 45mg kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom prostate. Neželjena dejstva klasifikovana su, prema učestalosti ispoljavanja, kao veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), vrlo retko ($< 1/10\,000$), i nepoznato (čija učestalost ispoljavanja ne može biti procenjena iz dostupnih podataka).

Tabela 1. Neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima leka Eligard

Sistem organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije		
	često	nazofaringitis
	povremeno	infekcije urinarnog trakta, lokalne infekcije kože
Poremećaji metabolizma i ishrane		
	povremeno	pogoršanje dijabetes melitusa
Psihijatrijski poremećaji		

	povremeno	abnormalni snovi, depresija, smanjen libido
Poremećaji nervnog sistema		
	povremeno	omaglica, glavobolja, hipoestezija, nesanica, poremećaj čula ukusa, poremećaj čula mirisa, vertigo
	retko	abnormalni nevoljni pokreti
Kardiološki poremećaji		
	nepoznato	produženje QT intervala (videti odeljak 4.4 i 4.5)
Vaskularni poremećaji		
	veoma često	talasi vrućine
	povremeno	hipertenzija, hipotenzija
	retko	sinkopa, kolaps
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
	povremeno	rinoreja, dispneja
	nepoznato	intersticijska bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji		
	često	nauzeja, dijareja, gastroenteritis/kolitis
	povremeno	konstipacija, suva usta, dispepsija, povraćanje,
	retko	nadutost, podrigivanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	veoma često	ekhimiza, eritem
	često	pruritus, noćno znojenje
	povremeno	lepljivost kože usled znojenja, pojačano znojenje
	retko	alopecija, erupcije na koži
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog sistema		
	često	artralgija, bolovi u udovima, mialgija, rigor, slabost
	povremeno	bolovi u leđima, grčevi u mišićima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		
	često	smanjena učestalost mokrenja, otežano mokrenje, dizurija, nokturija, oligurija
	povremeno	spazam mokraćne bešike, hematurija, pogoršanje učestalosti mokrenja, retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki		
	često	osećaj napetosti u dojkama, atrofija testisa, bol u testisima, infertilitet, hipertrofija dojki, erektilna disfunkcija, smanjena veličina penisa
	povremeno	ginekomastija, impotencija, poremećaji funkcije testisa
	retko	bolna osetljivost dojki
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
	veoma često	zamor, pečenje na mestu davanja injekcije, parestezija na mestu davanja injekcije
	često	malaksalost, bol na mestu davanja injekcije, modrica na mestu davanja injekcije, osećaj bockanja na mestu davanja injekcije,

	povremeno	svrab na mestu davanja injekcije, otvrdlina na mestu davanja injekcije, letargija, bol, povišena telesna temperatura
	retko	ulceracija na mestu davanja injekcije
	vrlo retko	nekroza na mestu davanja injekcije
Poremećaj krvi i limfnog sistema		
	često	hematološke promene, anemija
Ispitivanja		
	često	povećane koncentracije kreatinin fosfokinaze u krvi, produženo vreme koagulacije
	povremeno	povećane koncentracije alanin aminotransferaze, povećane koncentracije triglicerida u krvi, produženo protrombinsko vreme, povećanje telesne mase

Ostali neželjeni događaji prijavljeni tokom lečenja leuprorelin-acetatom obuhvataju periferni edem, plućnu emboliju, palpitacije, mialgiju, promenu osetljivosti kože, mišićnu slabost, jezu, osip, amneziju i poremećaje vida. Mišićna atrofija je zapažena kod dugotrajne primene lekova iz ove klase. Infarkt u sklopu ranije postojeće apopleksije hipofize je retko zabeležen nakon primene kako kratko, tako i dugo delujućih GnRH agonista. Postoje retki prijavljeni slučajevi trombocitopenije i leukopenije. Promene u toleranciji glukoze su takođe prijavljene.

Konvulzije su prijavljene nakon primene analoga GnRH agonista (videti odeljak 4.4).

Lokalna neželjena dejstva prijavljena nakon primene injekcije leka Eligard 45mg su slična lokalnim neželjenim dejstvima koja se javljaju prilikom davanja supkutanih injekcija sličnih lekova.

Uopšteno, ova lokalna neželjena dejstva nastala nakon davanja supkutane injekcije su blaga i opisuju se kao kratkotrajna.

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije su retko prijavljene nakon primene analoga GnRH agonista.

Promene gustine kosti

Smanjena gustina kostiju, opisana je u medicinskoj literaturi, kod muškaraca koji su imali orhiektomiju ili su lečeni nekim od analoga GnRH. Može se pretpostaviti da dugotrajno lečenje leuprorelinom može dovesti do pojave izraženih znakova osteoporoze. Vezano za povećan rizik od fraktura usled osteoporoze (videti odeljak 4.4).

Pogoršanje znakova i simptoma oboljenja

Lečenje leuprorelin acetatom može tokom prvih nekoliko nedelja izazvati pogoršanje znakova i simptoma oboljenja. U slučaju pogoršanja vertebralnih metastaza i/ili urinarne opstrukcije ili hematurije, mogu se pojaviti neurološki problemi kao što su slabost i/ili parestezije donjih ekstremiteta ili pogoršanje urinarnih simptoma.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema mogućnosti da se lek Eligard zloupotrebi, i namerno predoziranje je malo verovatno. Nema prijava zloupotrebe ili predoziranja sa leuprorelin acetatom u kliničkoj praksi, ali u slučaju prekomerne izloženosti leku preporučuje se praćenje pacijenata i simptomatsko suportivno lečenje.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analizi hormona koji oslobađaju gonadotropin

ATC šifra: L02AE02

Leuprorelin-acetat je sintetski nonapeptidni agonist prirodno prisutnog hormona koji oslobađa gonadotropin (GnRH, od engl. gonadotropin releasing hormone) koji pri kontinuiranoj primeni inhibira sekreciju gonadotropina iz hipofize i suprimira sintezu steroida u testisima kod muškaraca. Ovo dejstvo je reverzibilno i prestaje nakon prestanka primene leka. Agonist ipak ima veći potencijal delovanja nego prirodni hormon i vreme do ponovnog uspostavljanja nivoa testosterona može varirati od pacijenta do pacijenta.

Primena leuprorelin-acetata uzrokuje početni porast koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) i folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH) u cirkulaciji što dovodi do prolaznog povećanja koncentracije polnih steroida, testosterona i dihidrotestosterona, kod muškaraca. Kontinuirana primena leuprorelin-acetata praćena je smanjenjem koncentracije LH i FSH. Koncentracija testosterona kod muškaraca smanjuje se ispod praga koji je karakterističan nakon kastracije (≤ 50 nanograma/dL). Ova smanjenja nastaju tokom tri do četiri nedelje nakon početka lečenja. Prosečan nivo testosterona u šestom mesecu primene leka je $10,4 (\pm 0,53)$ nanograma/dL i može se porediti sa nivoom koji je karakterističan nakon obostrane orhiektomije. Kod svih pacijenata, osim kod jednog, koji su primili punu dozu od leuprorelina tokom pivotalnog kliničkog ispitivanja nivoi testosterona karakteristični nakon kastracije su postignuti nakon četiri nedelje. Kod većine pacijenata koncentracija testosterona je bila ispod 20 nanograma/dL, iako do sada nije utvrđena prava korist od tako niskih koncentracija testosterona. Koncentracije PSA su se smanjile za 97% tokom šest meseci.

Dugotrajna ispitivanja pokazala su da nastavak primene leka održava koncentraciju testosterona ispod nivoa koncentracije koja je karakteristična u periodu nakon kastracije i do sedam godina, a verovatno i na neodređeni vremenski period.

Veličina tumora nije direktno merena tokom trajanja programa kliničkog ispitivanja, ali je za Eligard indirektno pokazan pozitivan odgovor tumora na terapiju, što se ogledalo u smanjenju srednje vrednosti PSA za 97%.

U fazi III randomizovanog kliničkog ispitivanja, analizom neinferiornosti se poredila kratkotrajna sa dugotrajnom konkomitantnom i adjuvantnom terapijom GnRH agonistima (triptorelin ili goserelin); ispitivanje je obuhvatilo 970 pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate (uglavnom stadijum bolesti T2c-T4 uz nešto T1c do T2b pacijenata sa patološkim regionalnim limfnim čvorovima), od kojih je 483 bilo određeno za kratkotrajnu androgenu supresiju (6 meseci) u kombinaciji sa radijacionom terapijom a 487 pacijenata za dugotrajnu androgenu supresiju (3 godine). Ukupni 5-godišnji mortalitet je bio 19% u grupi kratkotrajne i 15,2% u grupi dugotrajne terapije. Zapažen je HR (Hazard Ratio) od 1,42 sa gornjim jednostranim 95,71% intervalom poverenja (CI) od 1,79 ili dvostranim 95,71% CI od 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ za neinferiornost) pokazuje da kombinacija radioterapije i 6-mesečne androgene deprivacije pruža inferiornu preživljavanje u poređenju sa kombinacijom radioterapije i 3-godišnje androgene deprivacije. Ukupno petogodišnje preživljavanje iznosi 84,8% za dugotrajnu terapiju a 81,0% za kratkotrajnu terapiju. Ukupni skor kvaliteta života primenom QLQ-C30 nije se značajno razlikovao između dve grupe ($P = 0,37$). Rezultatima dominira populacija pacijenata sa lokalno uznapredovalim tumorima.

Dokaz za upotrebu kod visoko rizičnog lokalizovanog karcinoma prostate se zasniva na objavljenim studijama o radioterapiji u kombinaciji sa GnRH analogima, uključujući i leuprorelin-acetat. Analizirani su podaci iz pet objavljenih studija (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, i D'Amico et al., JAMA, 2004),

koji su pokazali korist od kombinovanja GnRH analoga sa radioterapijom. U objavljenim studijama nije moguće napraviti jasnu razliku između odgovarajućih ispitivanih populacija za indicaciju lokalno uznapredovalog karcinoma prostate i visoko rizičnog lokalizovanog karcinoma prostate. Klinički podaci pokazuju da radioterapija praćena sa trogodišnjom androgenom deprivacijom ima prednost u odnosu na radioterapiju praćenu sa šestomesečnom androgenom deprivacijom. Preporučeno trajanje androgene deprivacije u medicinskim vodičima za T3-T4 pacijente koji primaju radioterapiju iznosi 2-3 godine.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija: Kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom prostate srednje vrednosti koncentracija leuprorelina u serumu kod primene inicijalne injekcije dostižu 82 nanograma/mL nakon 4,4 h (C max) od momenta primene. Nakon početnog porasta koji prati davanje svake injekcije (faza platoa od 3-168 dana nakon svake doze), koncentracija u serumu ostaje relativno konstantna (0,2 - 2 nanograma/mL). Nema podataka o akumulaciji leka tokom primene ponovljenih doza.

Distribucija: Prosečni volumen distribucije leuprorelina u stanju ravnoteže nakon intravenske bolus injekcije kod zdravih dobrovoljaca muškog pola bio je 27 litara. *In vitro* vezivanje za humane proteine u plazmi varira od 43% do 49%.

Eliminacija: Kod zdravih dobrovoljaca muškog pola, intravensko davanje bolusa od 1 mg leuprorelin-acetata pokazalo je da je srednja vrednost sistemskog klirensa 8,34 L/h sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 3 sata, bazirano na dvoprostornom modelu.

Nisu sprovedena ispitivanja izlučivanja za lek Eligard 45mg.

Nisu sprovedena ispitivanja metabolizma za lek Eligard 45mg .

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja sa leuprorelin-acetatom su otkrila uticaj na reproduktivni sistem oba pola, što se i moglo očekivati prema poznatim farmakološkim osobinama. Pokazalo se da su ova dejstva reverzibilna, nakon prekida primene leka i nakon odgovarajućeg vremena oporavka. Leuprorelin-acetat nije pokazao teratogenost. Embriotoksično/letalno dejstvo primećeno je kod kunića, u skladu sa farmakološkim delovanjem leuprorelin-acetata na reproduktivni sistem.

Ispitivanja karcinogenosti sprovedena su na pacovima i miševima tokom 24 meseca. Kod pacova je uočeno dozno zavisno povećanje nastanka apopleksija hipofize, koje je primećeno nakon supkutane primene doza od 0,6 do 4 mg/kg/dan. Ovakvi efekti nisu zapaženi kod miševa.

Leuprorelin-acetat i sličan lek Eligard 7,5 mg koji je namenjen za primenu jednom mesečno nisu pokazali mutagena dejstva u uslovima *in vitro* i *in vivo* ispitivanja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Rastvarač (špric A): 85:15 poli(DL-laktid-ko-glikolid)
N-metilpirolidon

Prašak (špric B): nema pomoćnih supstanci

6.2. Inkompatibilnost

Leuprorelin koji se nalazi u špricu B mora se mešati samo sa rastvaračem iz šprica A i ne sme se mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Jednom izvađen lek iz frižidera čuva se u originalnom pakovanju na temperaturi do 25°C najduže 4 nedelje u okviru odobrenog roka upotrebe.

Nakon otvaranja lek treba odmah pripremiti i primeniti.

Nakon otvaranja posude, prašak se mora odmah rastvoriti u rastvaraču i pripremljeni rastvor za injekciju mora se odmah dati pacijentu.

Jednom pripremljen rastvor: odmah primeniti, pošto se viskoznost rastvora povećava tokom vremena.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

Temperatura leka treba da se izjednači sa sobnom temperaturom pre primene leka. Lek izvaditi iz frižidera otprilike 30 minuta pre upotrebe. Jednom izvađen lek iz frižidera čuva se u originalnom pakovanju na temperaturi do 25°C najduže 4 nedelje u okviru odobrenog roka upotrebe. Lek čuvati u originalnom pakovanju radu zaštite od vlage.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja / rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Dva napunjena injekciona šprica, jedan od cikličnog olefin kopolimera sadrži prašak (špric B), a drugi od polipropilena sadrži rastvarač (špric A). Ova dva napunjena injekciona šprica zajedno čine sistem za mešanje.

Špric A unutrašnje pakovanje je od polipropilena, sa gumenim delom klipa šprica od silikonizovanog sintetskog termoplastičnog elastomera. Špric ima „ženski“ Luer-Lok nastavak koji je zatvoren polipropilenskim Luer-Lok zatvaračem.

Sekundarno pakovanje za špric A je blister sa termički oblikovanim ležištem od poliestera sa poklopcem od aluminijumske folije obložene polimerom, u kome se pored šprica A nalazi i beli klip šprica koji će se koristiti sa špricem B i kesica desikanta.

Špric B unutrašnje pakovanje je od kopolimera olefina, sa dva gumena dela klipa šprica od hlorbutil gume, ima „muški“ Luer-Lok nastavak sa zatvaračem šprica od brombutil gume.

Sekundarno pakovanje za špric B je blister sa termički oblikovanim ležištem od poliestera sa poklopcem od aluminijumske folije obložene polimerom, u kome se pored šprica B nalazi i **individualno upakovana sterilna igla** (18G) koja će se koristiti sa špricem B i kesica desikanta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze sekundarno pakovanje za špric A i sekundarno pakovanje za špric B i Uputstvo za lek.

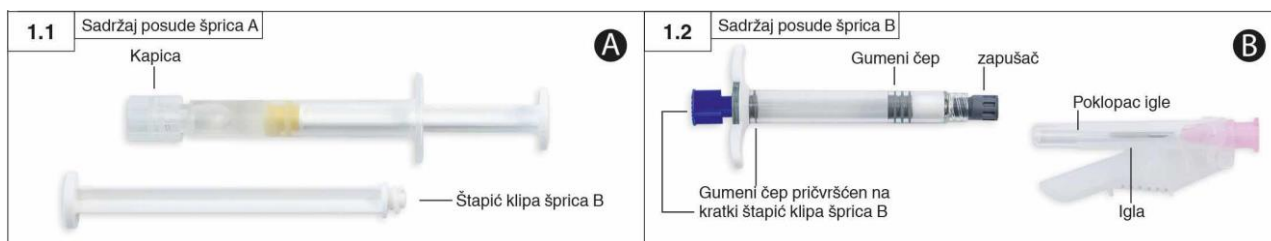
6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Sačekajte da se temperatura leka izjednači sa sobnom temperaturom. Lek izvaditi iz frižidera oko 30 minuta pre upotrebe.

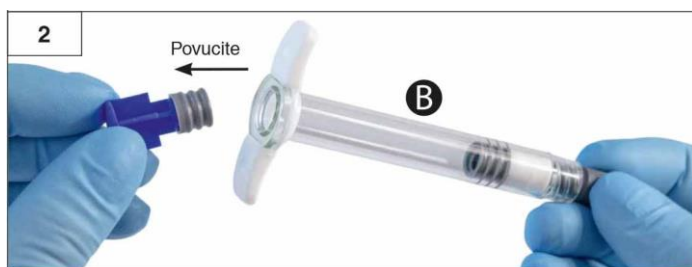
Prvo pripremite pacijenta za injekciju, a zatim pripremite lek, sledeći uputstvo dato u daljem tekstu.

Ukoliko lek nije pripremljen korišćenjem odgovarajuće tehnike, lek ne treba da se primeni, može doći do izostanka efikasnosti leka usled nepravilne rekonstitucije leka.

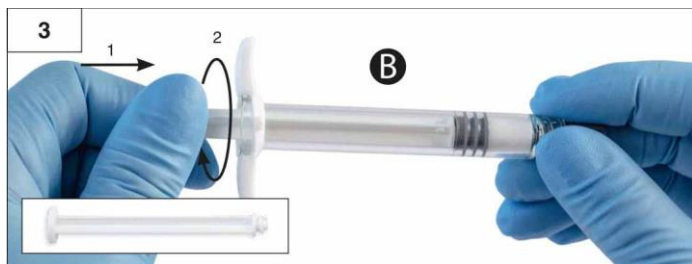
Korak 1: Otvorite obe posude (odvojite foliju na uglu koji možete prepoznati po mehuriću) i ispraznite sadržaj na čistu površinu (dve posude sadrže špric A (slika 1.1) i špric B (slika 1.2)). Bacite desikant vrećice za upijanje vlage.



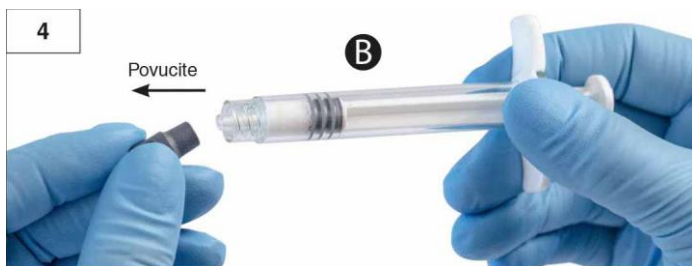
Korak 2: Povucite, ali bez odvrtnja, plavi čep kratkog štapića klipa šprica B, zajedno sa pričvršćenim sivim gumenim čepom, i bacite ga (slika 2). **Ne pokušavajte da pomešate lek dok su dva čepa na svom mestu.**



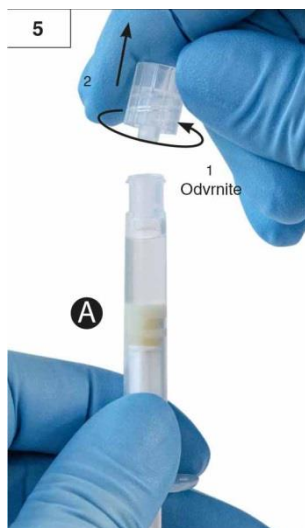
Korak 3: lagano zavrtnite beli štapić klipa šprica B u preostali sivi čep šprica B (slika 3).



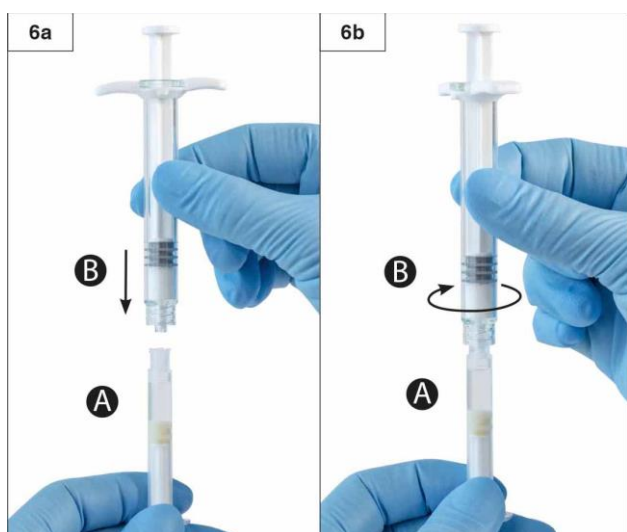
Korak 4: Uklonite sivi zapušač sa šprica B i ostavite špric (slika 4).



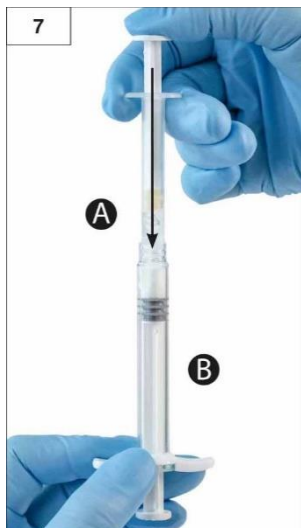
Korak 5: držite špric A u vertikalnom položaju da biste tako obezbedili da tečnost ne iscuri i odvrnite providnu kapicu sa šprica A (slika 5).



Korak 6: Spojite dva šprica tako što ćete ih pritisnuti jedan na drugi i zavrnuti špric B na špric A sve dok ne budu čvrsto spojeni (slika 6a i 6b). **Nemojte previše stezati.**



Korak 7: Okrenite tako povezan spoj i nastavite da držite špriceve vertikalno, s tim da špric B bude dole sve vreme dok ubrizgavate tečnost iz šprica A u špric B koji sadrži prašak (leuprorelin-acetat) (slika 7).

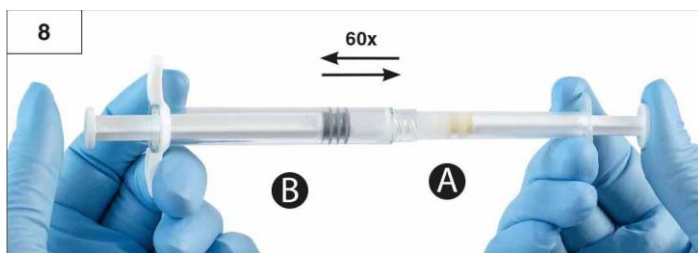


Korak 8: Potpuno izmešajte lek laganim potiskivanjem sadržaja iz jednog šprica u drugi (ukupno 60 puta, što traje približno 60 sekundi) u horizontalnom položaju, da bi se dobio homogen, viskozni rastvor (slika 8). Nemojte savijati spoj dva šprica (jer to može dovesti do isticanja tečnosti tako što savijanjem možete delimično odvrnuti spoj između špriceva).

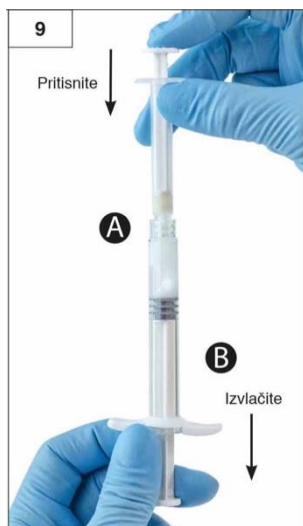
Kada se dobro izmeša, viskozni rastvor je bezbojan do svetložut.

Važno: Nakon mešanja odmah nastavite sa sledećim korakom, jer lek vremenom postaje sve viskozniiji. Nemojte stavljati izmešani lek u frižider.

Napomena: Lek se mora izmešati na opisani način; mućkanje NEĆE dovesti do odgovarajućeg mešanja leka.



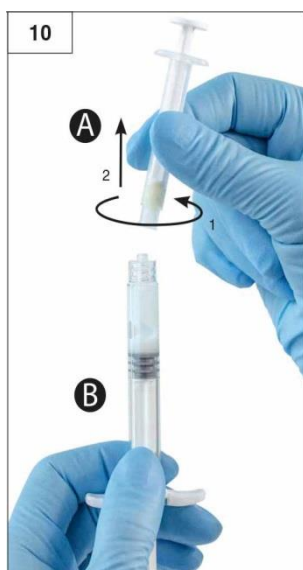
Korak 9: Držite špriceve vertikalno, tako da špric B bude dole. Špricevi moraju biti čvrsto spojeni sve vreme. Uvucite sav izmešani lek u špric B (široki špric) tako što ćete pritiskati prema dole klip šprica A a lagano izvlačiti klip šprica B (slika 9).



Korak 10: Odvrnite špric A dok nastavljate potiskivati klip šprica A prema dole (slika 10). Pazite da lek ne iscuri jer igla neće biti ispravno obezbeđena kada se postavi.

Napomena: u leku može zaostati jedan veliki ili više malih mehurića vazduha– to je prihvatljivo.

Molimo, da ne istiskujete mehuriće vazduha iz šprica B u ovoj fazi, jer to može dovesti do gubitka leka!



Korak 11:

- Držite špric B uspravno i pridržavajte beli klip kako biste sprečili gubitak leka.
- Otvorite pakovanje sa sigurnosnom iglom tako što ćete ukloniti papirni poklopac i izvaditi sigurnosnu iglu iz pakovanja. Ne uklanjajte zglobni sigurnosni mehanizam.
- Pričvrstite sigurnosnu iglu na špric B držeći špric i nežno okrećući iglu u smeru kazaljke na satu, otprilike tri četvrtine okreta dok igla nije stabilna (slika 11).

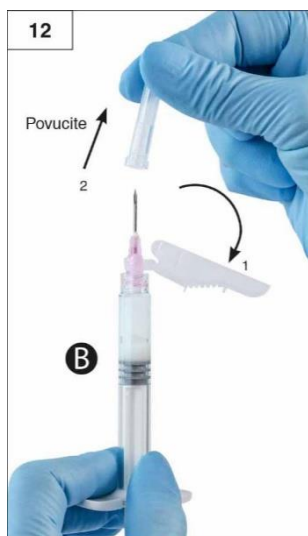
Nemojte previše stezati, jer to može prouzrokovati pucanje podnožja igle, što dovodi do isticanja leka tokom davanja injekcije.

Lek se ne sme primeniti ukoliko podnožje igle pukne, izgleda kao da je oštećeno ili ukoliko dolazi do isticanja leka. Oštećena igla se ne sme zameniti i lek ne sme biti primenjen. Ceo lek treba ukloniti u skladu sa bezbednosnim merama.

U slučaju oštećenja podnožja igle, potrebno je primeniti novi lek.



Korak 12: Pomerite sigurnosni mehanizam od igle i uklonite zaštitni poklopac igle pre primene (slika 12).
Važno: Nemojte dirati zaštitni mehanizam igle pre primene.



Korak 13: Pre primene istisnite sve **veće** mehuriće vazduha iz šprica B. Primenite lek supkutano držeći sigurnosni mehanizam dalje od igle. Molimo Vas da pazite da ceo sadržaj leka iz šprica B bude ubrizgan prilikom davanja injekcije.

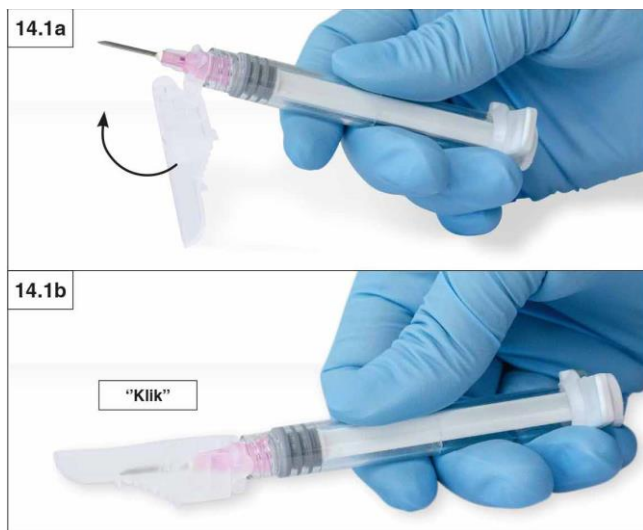
Korak 14: Nakon davanja injekcije, zaključajte sigurnosni mehanizam na jedan od postupaka opisanih u daljem tekstu.

1. Zatvaranje na ravnoj površini

Pritisnite ručicu sigurnosnog mehanizma nadole nakon što ste je postavili na ravnu površinu (slika

14.1a i b), kako biste pokrili iglu i zaključali mehanizam.

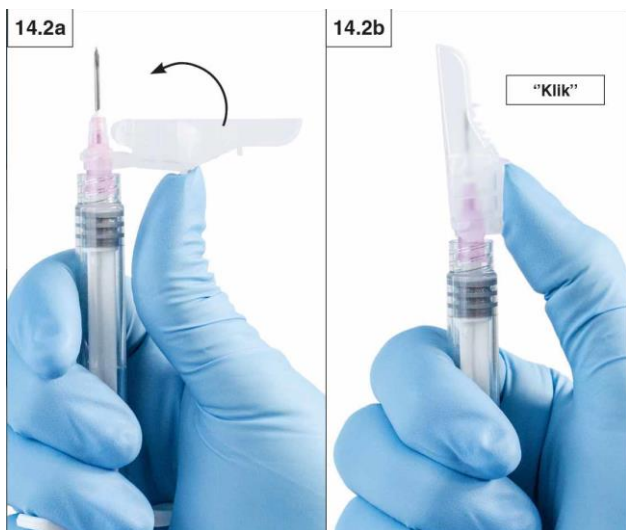
Potvrdu da je mehanizam zaključan dobićete kroz zvučni i opipljivi „klik”. U zaključanoj poziciji potpuno je pokriven vrh igle (slika 14.1b).



2. Zatvaranje palcem

Postavite palac na sigurnosni mehanizam (slika 14.2a), vrh igle pokriti i zaključati mehanizam.

Potvrdu da je mehanizam zaključan dobićete kroz zvučni i opipljivi „klik”. U zaključanoj poziciji potpuno je pokriven vrh igle (slika 14.2b).



Korak 15: Jednom kada je sigurnosni mehanizam zaključan, odmah bacite iglu i špric u za to namenjen kontejner za oštre predmete.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.

Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-01896-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum poslednje obnove dozvole: 19.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust 2021