

КРАТКА ХАРКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕЛИГАРД 45 mg прах и разтворител за инжекционен разтвор
ELIGARD 45 mg powder and solvent for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20070097
Разрешение №	
BG/MA/MP -	66986 / 05-11-2024
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с прах за инжекционен разтвор съдържа 45 mg леупрорелинов ацетат (leuporelin acetate), еквивалентен на 41,7 mg леупрорелин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Прах (Спринцовка Б):

Предварително напълнена спринцовка с бял до почти бял прах.

Разтворител (Спринцовка А):

Предварително напълнена спринцовка с бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЕЛИГАРД 45 mg е показан за лечение на напреднал хормонозависим рак на простатата и за лечение на високорисков локализиран и локално авансирал хормонозависим рак на простатата в комбинация с лъчелечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни мъже

ЕЛИГАРД 45 mg трябва да се прилага под ръководството на лекар специалист с наличен опит за проследяване отговора на лечението.

ЕЛИГАРД 45 mg се прилага като единична подкожна инжекция веднъж на 6 месеца. Инжектираният разтвор образува плътно депо и осигурява непрекъснато освобождаване на леупрорелинов ацетат в продължение на 6 месеца.

Като правило лечението на напреднал рак на простатата с ЕЛИГАРД 45 mg е продължително и не трябва да се прекратява при настъпване на ремисия или подобрене.

ЕЛИГАРД 45 mg може да се използва като неoadювантна или адювантна терапия в комбинация с лъчетерапия при високорисков локализиран и локално авансирал хормонозависим рак на простатата.

Отговорът към ЕЛИГАРД 45 mg трябва да се проследява по клиничните показатели и чрез измерване на серумните нива на ПСА (простатни специфични антигени). Клиничните изпитвания показват, че нивата на тестостерон се повишават през първите 3 дни на лечението при повечето пациенти без орхиектомия и след това намаляват под нивото на лечебна кастрация за 3-4 седмици. Веднъж достигнати, нивата на кастрация се поддържат, докато



продължава лечението (< 1% тестостеронов пробив). Ако отговорът на пациента изглежда субоптимален, е препоръчително да се потвърди, че серумната концентрация на тестостерон е достигнала кастрационни нива или е задържана на тези нива. Тъй като неправилна подготовка, смесване или приложение може да доведе до липса на ефект, в случаите на подозирани или известни грешки при работа трябва да се оценяват нивата на тестостерон (вж. точка 4.4).

При пациенти с метастатичен, резистентен на кастрация рак на простатата, които не са хирургично кастрирани, получаващи GnRH агонист, като леупрорелин, и подходящи за лечение с инхибитори на биосинтеза на андроген или андроген рецепторни инхибитори, лечението с GnRH агонист може да бъде продължено.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ЕЛИГАРД 45 mg при деца на възраст 0 до 18 години не са установени (вж. също раздел 4.3).

Специфични популации пациенти

Не са провеждани клинични проучвания при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане.

Начин на приложение

ЕЛИГАРД 45 mg трябва да се приготвя, реконституира и прилага само от медицински специалисти, които са запознати с тези процедури. Указанията за реконституиране и приложение трябва да бъдат спазвани точно (вж. точки 4.4 и 6.6). Ако продуктът не е приготвен по съответен начин, той не трябва да се прилага.

Съдържанието на двете предварително напълнени стерилни спринцовки трябва да бъде смесено непосредствено преди подкожното инжектиране на ЕЛИГАРД 45 mg.

Въз основа на данните с опитни животни, трябва строго да се избягва интраартериално или интравенозно инжектиране.

Както и при другите лекарствени продукти, които се прилагат чрез подкожни инжекции, мястото на инжектиране трябва да се променя периодично.

4.3 Противопоказания

ЕЛИГАРД 45 mg е противопоказан при жени и деца.

Свръхчувствителност към леупрорелинов ацетат, към други агонисти на гонадо-рилизинг хормона (GnRH) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

При пациенти, претърпели орхиектомия (както другите GnRH агонисти, ЕЛИГАРД 45 mg не предизвиква допълнително понижение на серумния тестостерон след оперативно кастриране).

Като единствено лечение при пациенти с рак на простатата с притискане на гръбначния мозък или с данни за метастази в гръбначния стълб (вижте и точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Правилно реконституиране: Съобщени са случаи на грешки при работа, които могат да възникнат по време на всяка стъпка от процеса на приготвяне и потенциално да доведат до липса на ефикасност. Указанията за реконституиране и приложение трябва да бъдат спазвани точно (вж. точка 6.6). В случаи на подозирани или известни грешки при работа пациентите трябва да бъдат наблюдавани по подходящ начин (вж. точка 4.2).

Андроген депривационната терапия може да удължи QT интервала



При пациенти с анамнеза, или рискови фактори за QT удължаване и при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които може да удължават QT интервала (вж. точка 4.5), преди започване на ЕЛИГАРД 45 mg, лекарите трябва да оценят съотношението полза/риск, включително потенциала за Torsades de pointes.

Сърдечно-съдови заболявания: във връзка с приложението на агонисти на GnRH при мъже се съобщава за повишен риск от развитие на миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт и инсулт. Въз основа на съобщеното съотношение на шансовете (odds ratios) рискът изглежда нисък и когато на пациенти с рак на простатата се назначава лечение, той трябва да се преценява внимателно съвместно със сърдечно-съдовите рискови фактори. Пациентите на лечение с агонисти на GnRH трябва да се проследяват за симптоми и признаци, предполагащи развитие на сърдечно-съдово заболяване, и да бъдат третирани в съответствие със съвременните клинични практики.

Преходно повишение на тестостерона: Леупрорелиновият ацетат, подобно на други GnRH агонисти, предизвиква преходно повишение на серумните концентрации на тестостерон, дихидротестостерон и кисела фосфатаза през първата седмица от лечението. Симптомите на пациентите могат да се влошат или да се появят нови симптоми като болки в костите, невропатия, хематурия или обструкция на изхода на уретерите или пикочния мехур (вижте точка 4.8). Тези симптоми обикновено отзвучават при продължаване на лечението.

Може да се обсъди допълнително приложение на подходящ антиандроген, като се започне 3 дни преди лечението с леупрорелин и се продължи през първите 2-3 седмици от лечението. Съобщава се, че по този начин се предотвратяват последствията от началното повишение на серумния тестостерон.

След хирургично кастриране, ЕЛИГАРД 45 mg не предизвиква допълнително понижаване на серумната концентрация на тестостерон при пациенти от мъжки пол.

Костна плътност: В медицинската литература се съобщава за намалена костна плътност при мъже, претърпели орхиектомия или такива лекувани с агонисти на GnRH (вижте точка 4.8). Лечението с антиандрогени значително повишава риска от фрактури, дължащи се на остеопороза. Данните по този въпрос са ограничени. Фрактури, дължащи се на остеопороза, се наблюдават при 5% от пациентите след 22 месеца лечение чрез фармакологично отнемане на андрогените и при 4% от пациентите след 5-10 години лечение. Рискът от фрактури, дължащи се на остеопороза, е по висок от риска от патологични фрактури. Освен продължителния недостиг на тестостерон, върху развитието на остеопороза влияние оказват също напредналата възраст, тютюнопушенето, консумацията на алкохол, затлъстяването и недостатъчните физически упражнения.

Хипофизарна апоплексия: При постмаркетингови проучвания са докладвани редки случаи на хипофизарна апоплексия (клиничен синдром вследствие на инфаркт на хипофизната жлеза) след прилагане на агонисти на GnRH, с най-честа проява до 2 седмици след първата доза, а някои с проява през първия час. В тези случаи хипофизарната апоплексия е била изразена като внезапно главоболие, повръщане, зрителни нарушения, офталмоплегия, променено душевно състояние и понякога сърдечно-съдов колапс. Необходима е незабавна медицинска реакция.

Метаболитни промени: Съобщава се за хипергликемия и повишен риск за развитие на диабет при мъже, лекувани с агонисти на GnRH. Хипергликемията може да се представи като развитие на захарен диабет или влошаване на гликемичния контрол при пациенти с диабет. При пациенти на лечение с агонисти на GnRH да се проследява периодично кръвната глюкоза и/или гликиран хемоглобин (HbA1c), и да се прилагат съвременната практика за лечение на хипергликемия или диабет. Метаболитните промени, свързани с агониста на GnRH, могат също да включват мастно чернодробно заболяване.



Конвулсии: По време на пост-маркетинговия опит са наблюдавани съобщения за конвулсии при пациенти на лечение с леупрорелинов ацетат със или без анамнеза за предразполагащи фактори. Конвулсиите трябва да се лекуват съгласно съвременната клинична практика.

Идиопатична интракраниална хипертензия:

Има съобщения за идиопатична интракраниална хипертензия (псевдотумор на мозъка) при пациенти, приемащи леупрорелин. Пациентите трябва да бъдат предупредени за признаци и симптоми на идиопатична интракраниална хипертензия, включително силно или рецидивиращо главоболие, нарушения на зрението и шум в ушите. Ако се появи идиопатична интракраниална хипертензия, трябва да се обмисли прекратяване на лечението с леупрорелин.

Тежки кожни нежелани реакции: Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), които могат да бъдат животозастрашаващи или фатални, са съобщавани във връзка с лечението с леупрорелин. По време на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и да бъдат наблюдавани внимателно за тежки кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи тези реакции, лечението с леупрорелин трябва да се спре незабавно и да се обмисли алтернативно лечение (ако е подходящо).

Други събития: При агонистите на GnRH се съобщава за случаи на уретерна обструкция и притискане на гръбначния мозък, което може да доведе до парализа със или без фатални усложнения. При притискане на гръбначния мозък или бъбречно увреждане, трябва да се започне стандартно лечение на тези усложнения.

Пациенти с вертебрални и/или мозъчни метастази, както и такива с обструкция на пикочните пътища трябва внимателно да се проследяват по време на първите няколко седмици от лечението.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани фармакокинетични изпитвания за лекарствени взаимодействия с ЕЛИГАРД 45 mg. Няма съобщения за взаимодействия на леупрорелиновия ацетат с други лекарствени продукти.

Тъй като андроген депривационната терапия може да удължи QT интервала, трябва внимателно да се оценява едновременното приложение на ЕЛИГАРД 45 mg с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или лекарствени продукти, способни да индуцират Torsades de pointes като клас IA (напр. хинидин, дизопирамид) или клас III (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид) антиаритмични лекарствени продукти, метадон, моксифлоксацин, антипсихотици и т.н. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Неприложимо, тъй като ЕЛИГАРД 45 mg е противопоказан при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания на ефектите на ЕЛИГАРД 45 mg върху способността за шофиране и работа с машини.

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена поради умора, замаяване и зрителни смущения, които могат да бъдат проява на нежелани реакции от лечението или резултат от основното заболяване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при ЕЛИГАРД 45 mg се дължат главно на специфичното фармакологично действие на леупрорелиновия ацетат, а именно потискаване и



понижаване на нивата на определени хормони. Най-честите нежелани реакции, за които се съобщава са: горещи вълни, гадене, неразположение и умора и преходно локално дразнене в мястото на инжектиране. Слаби или средни по сила горещи вълни се проявяват при приблизително 58 % от пациентите.

Таблично резюме на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са съобщени по време на клиничните изпитания с ЕЛИГАРД 45 mg при пациенти с напреднал рак на простатата. Нежеланите реакции в зависимост от честотата им се класифицират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) и много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<i>Таблица 1: Нежелани реакции при клинични изпитвания с Елигард</i>	
Инфекции и инфестации чести нечести	назофарингит инфекция на пикочните пътища, локална кожна инфекция
Нарушения на метаболизма и храненето нечести	влошаване на захарен диабет
Психични нарушения нечести	абнормни сънища, депресия, понижено либидо
Нарушения на нервната система нечести редки с неизвестна честота	замаяност, главоболие, хипоестезия, безсъние, промени във вкуса, промени в обонянието, световъртеж абнормни неволеви движения идиопатична интракраниална хипертензия (псевдотумор на мозъка) (вж. точка 4.4)
Сърдечни нарушения с неизвестна честота	QT-удължаване (вж. точки 4.4 и 4.5)
Съдови нарушения много чести нечести редки	горещи вълни хипертония, хипотония синкоп, колапс
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения нечести с неизвестна честота	ринорея, диспнея интерстициална белодробна болест
Стомашно-чревни нарушения чести нечести редки	гадене, диария, гастроентерит/колит запек, сухота в устата, повръщане, диспепсия флатуленция, оригване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан много чести чести нечести редки с неизвестна честота	екхимози, еритема пруритус, нощно изпотяване влажна и лепкава кожа, повишено потоотделяне алопеция, кожен обрив синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза (SJS/TEN) (вижте точка 4.4), токсичен кожен обрив, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	



Таблица 1: Нежелани реакции при клинични изпитвания с Елигард	
чести	артралгия, болки в крайниците, миалгия, скованост, слабост
нечести	болки в гърба, мускулни крампи
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
чести	нарушения в честотата на уриниране, затруднено уриниране, дизурия, никтурия, олигоурия
нечести	спазми на пикочния мехур, хематурия, влошена честота на уриниране, ретенция на урина
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
чести	чувствителност на гърдите, атрофия на тестисите, болка в тестисите, безплодие, хипертрофия на гърдите, еректилна дисфункция, намален размер на пениса
нечести	гинекомастия, импотентност, нарушения във функцията на тестисите
редки	болка в гърдите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
много чести	умора, парене в мястото на инжектиране, парестезия в мястото на инжектиране
чести	неразположение, болка и натъртване в мястото на инжектиране, парене в мястото на инжектиране
нечести	пруритус в мястото на инжектиране, уплътняване в мястото на инжектиране, летаргия, болка, пирексия
редки	улцериране в мястото на инжектиране
много редки	некроза в мястото на инжектиране
Нарушения на кръвта и лимфната система	
чести	хематологични промени, анемия
Изследвания	
чести	повишено ниво на ензима креатинин фосфокиназа в кръвта, удължено време на кръвосъсирване
нечести	увеличена концентрация на ензима аланинаминотрансфераза, увеличени триглицериди в кръвта, удължено протромбиново време, увеличено тегло

Съобщени са и други нежелани реакции, свързани с лечението с леупрорелинов ацетат, които включват периферни отоци, белодробен емболизъм, палпитации, миалгии, увреждане на кожната чувствителност, мускулна слабост, студени тръпки, обрив, амнезия и зрителни смущения. При продължителна употреба на продукти от този клас е наблюдавана мускулна атрофия. Рядко се съобщава за инфарктиране на вече съществуваща хипофизна апоплексия след прибавяне на GnRH агонисти с дълготрайно или краткотрайно действие. Рядко се съобщава за тромбоцитопения и левкопения. Има съобщения за промени в глюкозния толеранс.

След приложение на аналози на GnRH агонисти са съобщавани конвулсии (вж. точка 4.4).

Локалните нежелани реакции, за които се съобщава след инжектиране на ЕЛИГАРД 45 mg, са сходни на локалните нежелани реакции при подобни продукти, инжектирани подкожно.

Обикновено тези локални нежелани лекарствени реакции след подкожна инжекция са леки и краткотрайни.



Анафилактични/анафилактоидни реакции са били съобщавани рядко след приложение на аналози на GnRH агонисти.

Промени в костната плътност

В медицинската литература се съобщава за намалена костна плътност при мъже, претърпели орхиектомия или такива, лекувани с GnRH агонисти. При дългите периоди на лечение с леупрорелин може да се очаква увеличение на признаците на остеопороза. Относно повишения риск от фрактури, дължащи се на остеопороза (вижте точка 4.4).

Обостряне на признаците и симптомите на заболяването

Лечението с леупрорелинов ацетат може да причини обостряне на признаците и симптомите на заболяването в първите няколко седмици. Ако състояния като вертебрални метастази и/или обструкция на пикочните пътища или хематурия се утежнят, може да се появят неврологични проблеми като слабост и/или парестезия на долните крайници или влошаване на уринарните симптоми.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

ЕЛИГАРД 45 mg не предизвиква зависимост и съзнателното предозиране е нетипично. В клиничната практика не се съобщава за злоупотреби или предозиране с леупрорелинов ацетат, но в случаи на приемане на по-високи дози се препоръчва мониториране и назначаване на симптоматично поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Аналози на гонадотропин-рилизинг хормон
АТС код: L02A E02

Леупрорелиновият ацетат е синтетичен нонапептид, агонист на естествения гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH), който при продължително приложение инхибира хипофизната секреция на гонадотропин и подтиска стероидогенезата в тестисите. Този ефект е обратим след прекратяване на лечението с лекарствения продукт. Агонистът е по-мошен от естествения хормон и времето за възстановяване на нивата на тестостерона може да варира при различните пациенти.

Прилагането на леупрорелинов ацетат предизвиква начално повишение на концентрацията на лутеинизиращия хормон (LH) и на фоликуло-стимулиращия хормон (FSH) в циркулацията, което води до преходно повишение на нивата на половите стероиди – тестостерон и дихидротестостерон при мъже. Продължителното приложение на леупрорелинов ацетат предизвиква понижаване на нивата на LH и FSH. При мъжете нивото на тестостерона се понижава под прага на кастриране (≤ 50 ng/dl). Това се получава 3 до 4 седмици след началото на лечението. Средната концентрация на тестостерон на шестия месец е $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, сравнима с тази след двустранна орхиектомия. Всички пациенти, освен един, получили пълната доза от 45 mg леупрорелин в пилотно клинично проучване, достигат ниво на кастриране на 4-та седмица. При по-голямата част от пациентите, наблюдаваните нива на тестостерон са под 20 ng/dl, въпреки



че още не е установена цялостната полза от тези ниски нива. Нивата на ПСА се понижават с 97% за 6 месеца.

Дългосрочните проучвания показват, че продължаването на лечението поддържа тестостерона под нивото на кастриране в продължение на седем години и се предполага, че е неограничено във времето.

Размерите на тумора не са измервани директно по време на клиничните изпитвания, но има индиректен благоприятен отговор от страна на тумора, тъй като средната концентрация на ПСА намалява с 97% под действието на ЕЛИГАРД 45 mg.

В рамките на фаза III рандомизирано клинично проучване, включващо 970 пациента с локално авансирал рак на простатата (основно T2c-T4, като някои пациенти са от T1c до T2b, с патологична болест на регионални лимфни възли), от които 483 са определени за краткосрочна андрогенна супресия (6 месеца) в комбинация с лъчетерапия, а 487 на дългосрочна терапия (3 години), non-inferiority анализ сравнява краткосрочната с дългосрочна едновременно и адювантна хормонална терапия с GnRH агонист (трипторелин или гoserelin). Общата 5-годишна смъртност е съответно 19.0% и 15.2% при групите на краткосрочна и дългосрочна терапия. Наблюдаваното съотношение на риск от 1.42 с горна граница на едностранния 95.71%-ен CI от 1.79, а на двустранния 95.71%-ен CI от 1.09; 1.85 ($p = 0.65$ за липса на разлика (non inferiority)) показват, че комбинацията лъчетерапия плюс 6-месечна андроген депривационна терапия предоставя по-малка преживяемост в сравнение с лъчетерапия плюс 3-годишна андроген депривационна терапия. Обща преживяемост от 5 години за дългосрочна терапия и краткосрочна терапия показва, съответно, 84.8% и 81.0% преживяемост. Общо качеството на живот, използвайки QLQ-C30, не се различава значимо между двете групи ($P = 0.37$). Резултатите са доминирани от популацията пациенти с локално авансирали тумори.

Доказателствата за показанието високорисков локализиран рак на простатата се основават на публикувани проучвания за лъчетерапия, в комбинация с GnRH аналози, включително леупрорелинов ацетат. Клиничните данни от 5 публикувани проучвания са анализирани (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, и D'Amico et al., JAMA, 2004), които показват всички полза от комбинирането на GnRH аналог с лъчетерапия. Ясно диференциране на съответните популации в публикуваните проучвания за показанията локално авансирал рак на простатата и високорисков локализиран рак на простатата не е възможно от публикуваните проучвания.

Клиничните данни показват, че лъчетерапията последвана от 3-годишна андроген депривационна терапия е за предпочитане пред лъчетерапия последвана от 6-месечна андроген депривационна терапия.

Препоръчваната продължителност на андроген депривационна терапия в медицинските ръководства за T3-T4 пациентите, получаващи лъчелечение, е 2-3 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция: При пациенти с напреднал рак на простатата средните серумни концентрации на леупрорелин след първата инжекция се повишават до 82 ng/ml на 4,4 час (C_{max}) след инжектирането. След първоначалното повишение при всяка инжекция (плато фаза 3-168 дни след всяка доза), серумните концентрации остават относително постоянни (0,2 – 2 ng/ml). Няма данни за акумулиране при многократно дозиране.

Разпределение: Средният стационарен обем на разпределение на леупрорелин след интравенозно прилагане на болус на здрави мъже доброволци е 27 литра. Свързването с плазмените протеини *in vitro* е в порядъка на 43%-49%.



Елиминирание: При здрави мъже доброволци 1 mg болус леупрорелинов ацетат, приложен интравенозно показва среден системен клирънс 8,34 l/h с терминално време на полуживот 3 часа, базирано на двукомпартиментен модел.

Не са провеждани изпитвания на екскрецията на ЕЛИГАРД 45 mg.

Не са провеждани проучвания на метаболизма с ЕЛИГАРД 45 mg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните изпитвания на леупрорелинов ацетат показват и при двата пола очакваните ефекти върху репродуктивната система, като се имат предвид известните фармакологични ефекти. Установено е, че тези ефекти са обратими след прекъсване на лечението и след подходящ период на възстановяване. Леупрорелиновият ацетат не проявява тератогенни свойства. При зайци се наблюдава ембриотоксичност/леталитет във връзка с фармакологичните ефекти на леупрорелиновия ацетат върху репродуктивната система.

Изпитвания за карциногенност са провеждани върху мишки и плъхове за период от над 24 месеца. При плъхове след подкожно приложение на дози 0,6 до 4 mg/kg/ дневно се наблюдава дозозависимо увеличение на хипофизна апоплексия. Такива ефекти не са наблюдавани при мишки.

Леупрорелиновият ацетат и съдържащия го продукт ЕЛИГАРД 7,5 mg за едномесечна употреба не са показали мутагенност при опити *“in vitro”* и *“in-vivo”*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Разтворител (спринцовка А): Поли (DL-млечна-ко-гликолова киселина) (85:15)
N-метилпиролидон

Прах (Спринцовка Б): Няма

6.2 Несъвместимости

Леупрорелин, съдържащ се в Спринцовка Б трябва да се смесва само с разтворителя от Спринцовка А и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

След като продуктът бъде изваден от хладилника, той може да се съхранява в оригиналната опаковка на стайна температура (под 25° C) до четири седмици.

След първото отваряне на една от вложките или на голямата външна алуминиева торбичка прахът и разтворителят за инжекционен разтвор трябва незабавно да се смесят и приложат на пациента.

След смесване: да се използва незабавно, защото вискозитетът на разтвора се увеличава с времето.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от влага.

Този продукт трябва да бъде на стайна температура преди инжектиране. Да се извади от хладилника приблизително 30 минути преди приложение. След като веднъж е извън хладилника, този продукт може да се съхранява в неговата оригинална опаковка на стайна температура (под 25° C) до четири седмици.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително свързана система от спринцовки, състояща се от:

- една предварително напълнена спринцовка от цикличен олефинов съполимер, съдържаща прах (Спринцовка Б)
- една предварително напълнена спринцовка от полипропилен, съдържаща разтворител (Спринцовка А)
- конектор със заключващ бутон за спринцовка А и Б.

Спринцовка А е с край на буталото от термопластична гума. Края на буталото на Спринцовка Б е от хлоробутилова гума.

Предлагат се следните големина опаковки:

- Комплект, състоящ се от термоформована вложка и стерилна игла 18-ти размер в картонена кутия. Вложката съдържа една предварително предварително свързана система от спринцовки и торбичка със сушител.
- Пакет, съдържащ в комплекта 2 предварително свързани системи от спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Оставете продукта да достигне стайна температура като го извадите от хладилника приблизително 30 минути преди приложение.

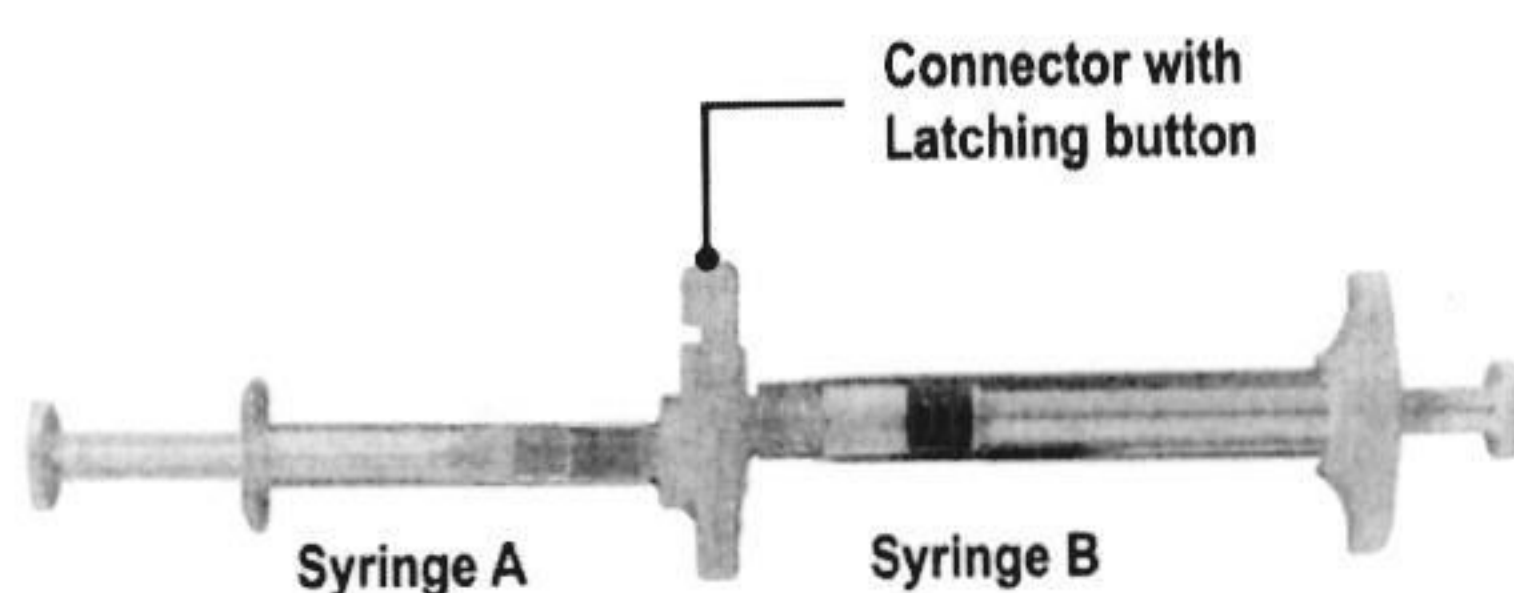
Моля, първо подгответе пациента за инжектиране и след това пригответе лекарствения продукт според инструкциите по-долу. Ако продуктът не е приготвен използвайки подходяща техника, той не трябва да се прилага, тъй като поради неправилно приготвяне на продукта може да настъпи липса на клиничен ефект.

Стъпка 1:

Отворете вложката като разкъсате фолиото и изпразнете съдържанието върху чиста повърхност. Изхвърлете торбичката със сушителя. Извадете предварително свързаната система от спринцовки от вложката (фигура 1.1). Отворете опаковката на обезопасената игла като отлепите хартиения етикет (фигура 1.2). Забележка: Спринцовка А и спринцовка Б все още не са свързани.

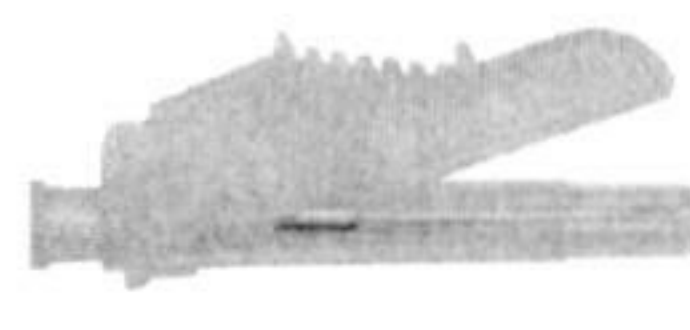
Фигура 1.1

Съдържание на вложката: предварително свързана система от спринцовки



Фигура 1.2

Под вложката: обезопасена игла и капачка

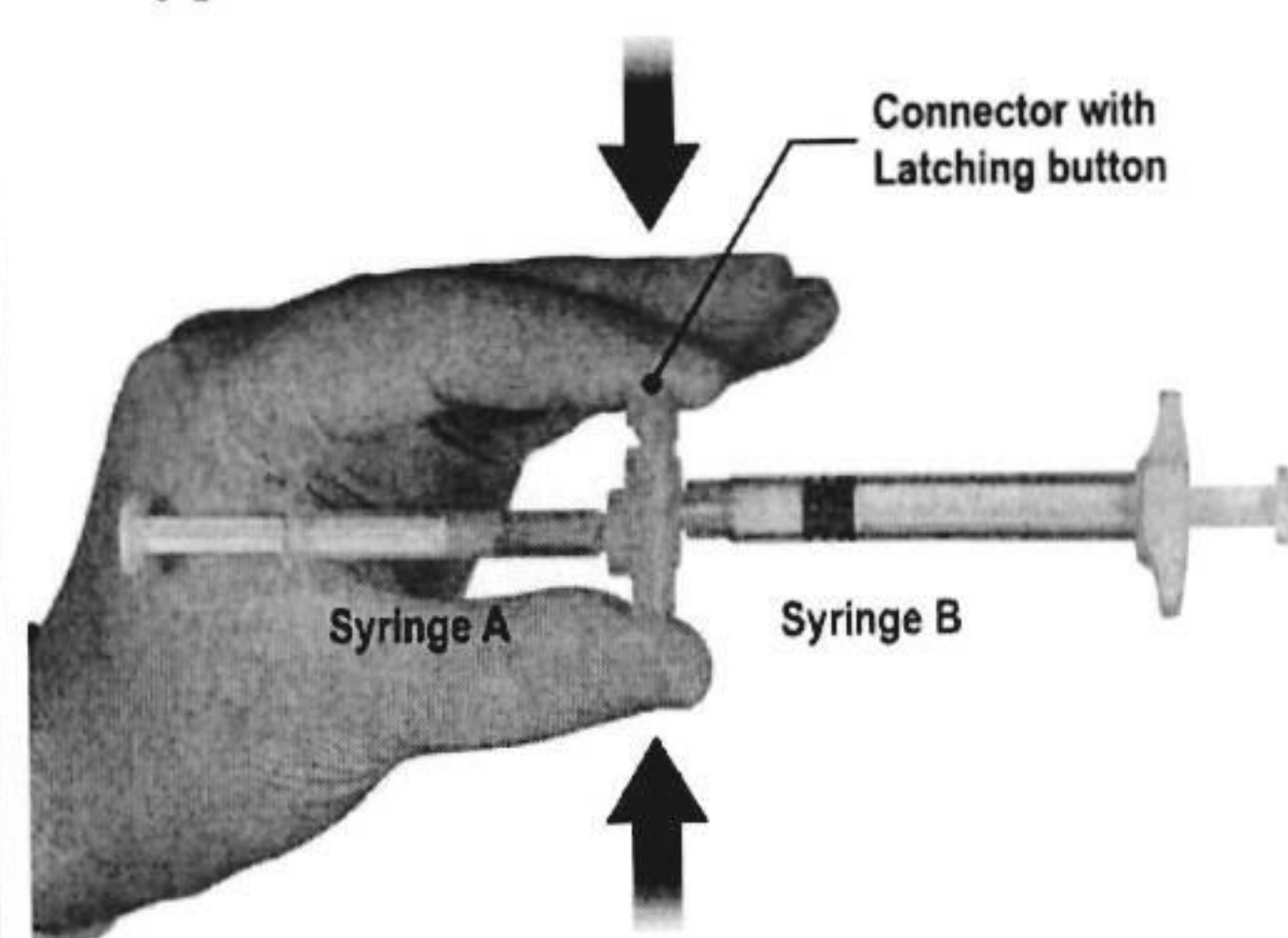


Safety needle and cap

Стъпка 2.

Хванете заключващия бутон на конектора с палец и показалец и натиснете (Фигура 2), **докато чуete щракащ звук**. Двете спринцовки ще бъдат подредени. Не е необходима специална ориентация на системата на спринцовката за активиране на конектора. Не огъвайте системата от спринцовки (моля, имайте предвид, че това може да причини изтичане, тъй като може частично да развиете спринцовките).

Фигура 2

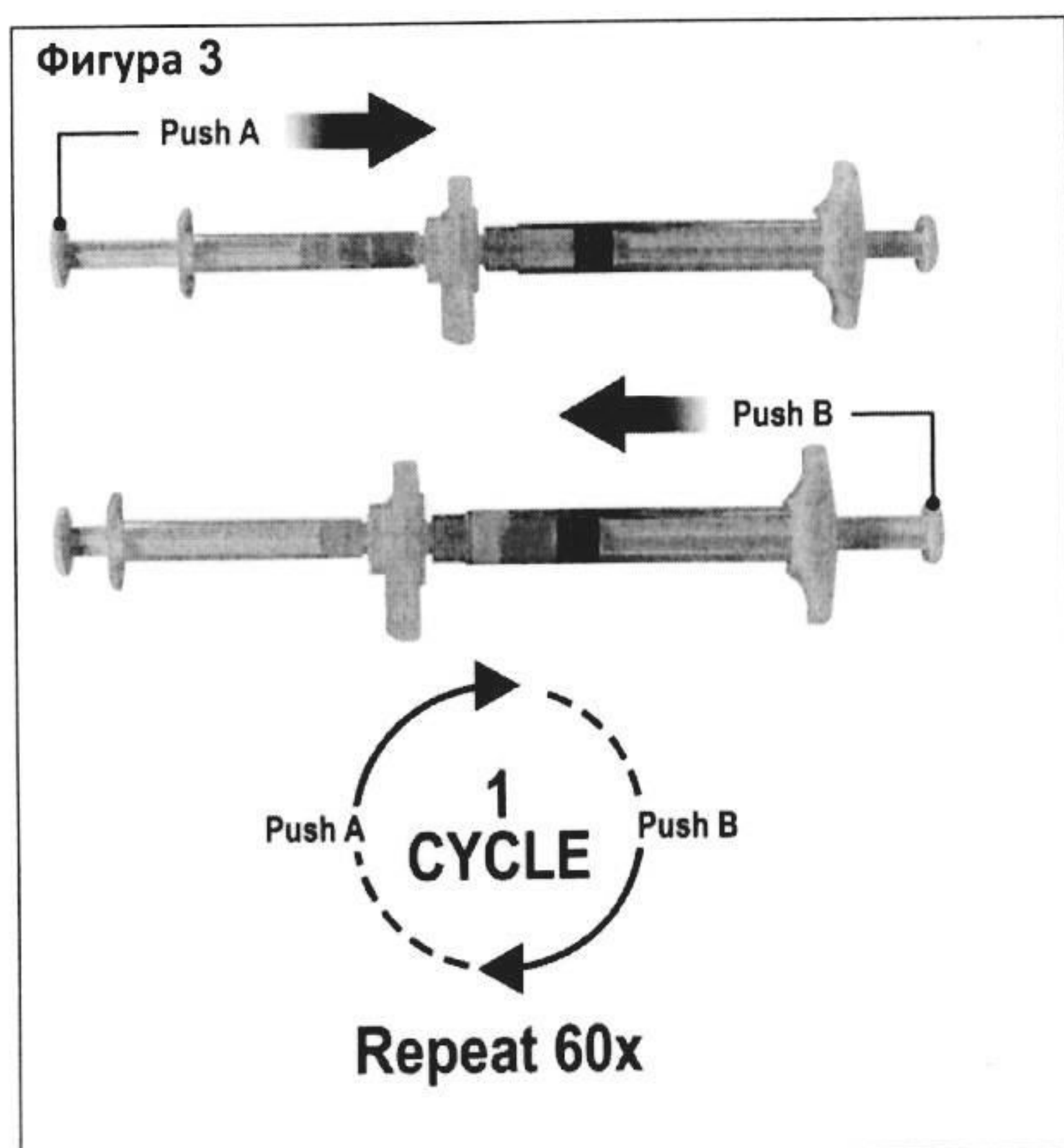


Стъпка 3.

Като държите спринцовките в хоризонтално положение, прехвърлете течното съдържание на спринцовка А в праха от леупрорелин ацетат, съдържащ се в спринцовка В.



продукта в продължение на 60 цикъла, като внимателно избутвате съдържанието на двете спринцовки напред и назад между двете спринцовки (един цикъл е едно натискане на буталото както за Спринцовка А, така и за Б) като държите спринцовките в хоризонтално положение, за да се получи хомогенен, вискозен разтвор (Фигура 3). Не огъвайте системата от спринцовки (моля, имайте предвид, че това може да доведе до изтичане, тъй като може частично да сте развили спринцовките).



След пълно смесване вискозният разтвор ще се оцвети от безцветно до бяло или до бледо жълто (може да има бели до бледо жълти нюанси).

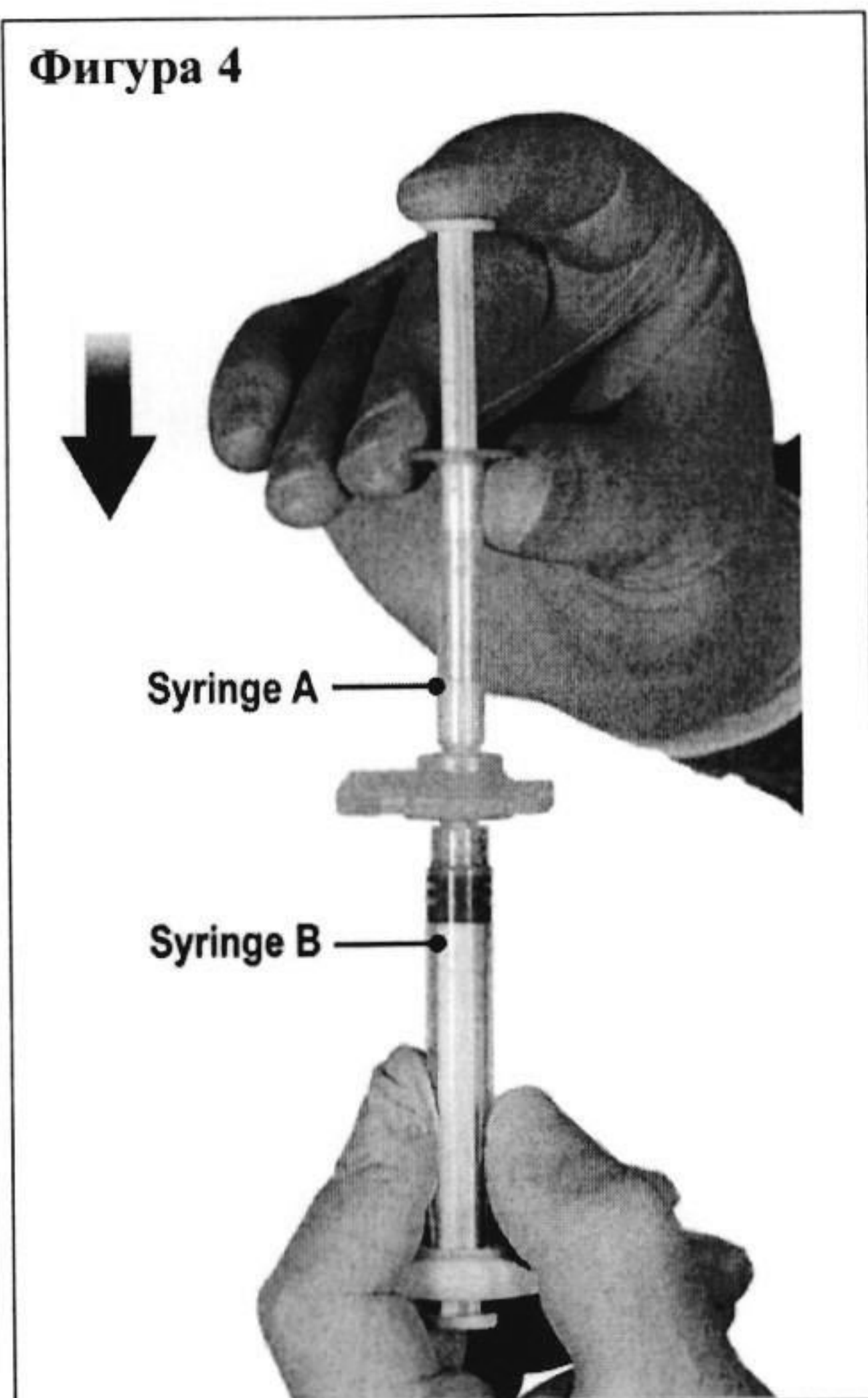
Важно: след смесването незабавно продължете със следващата стъпка тъй като с времето продуктът става по-вискозен. Не съхранявайте в хладилник смесения продукт.

Забележка: Лекарственият продукт трябва да се смеси според указанията; разклащането **НЯМА** ДА осигури адекватното смесване на продукта.

Стъпка 4: След смесването, задръжте спринцовките във вертикално положение, като Спринцовка Б е отдолу. Спринцовките трябва да останат здраво прикрепени една към друга. Прехвърлете цялото количество от смесения продукт в Спринцовка Б (широка спринцовка) чрез притискане на буталото на Спринцовка А и бавно изтегляйте буталото на Спринцовка Б (фигура 4).



Фигура 4

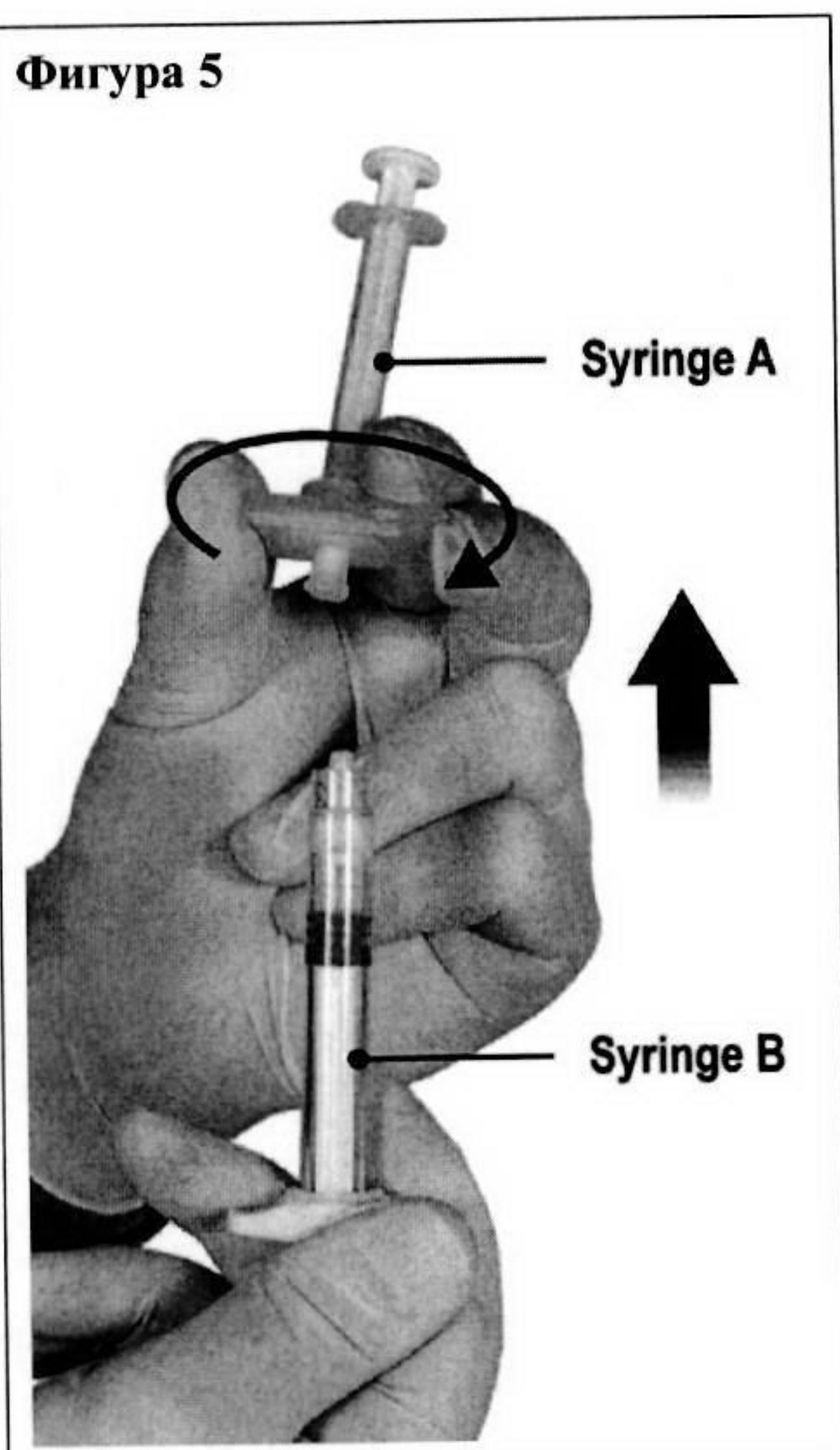


Стъпка 5: Като се уверите, че буталото на спринцовка А е натиснато докрай надолу, хванете конектора и го развийте от спринцовка В. Спринцовка А ще остане прикрепена към конектора (Фигура 5). Убедете се, че няма изтичане на продукта, тъй като иглата няма да се завие достатъчно добре при прикрепването.

Забележка: едно голямо или няколко малки въздушни мехурчета може да останат в разтвора - което е приемливо. **Моля, не се опитвайте да премахнете въздушните мехурчета от Спринцовка Б на този етап, тъй като може да се загуби от продукта!**



Фигура 5



Стъпка 6:

- Задръжете Спринцовка Б в изправено положение и задръжете бялото бутало назад, за да предотвратите загуба на продукта.
- Фиксирайте обезопасената игла към Спринцовка Б, като държите спринцовката и внимателно завъртате иглата по посока на часовниковата стрелка на приблизително три четвърти оборот, докато иглата се фиксира (фигура 6).

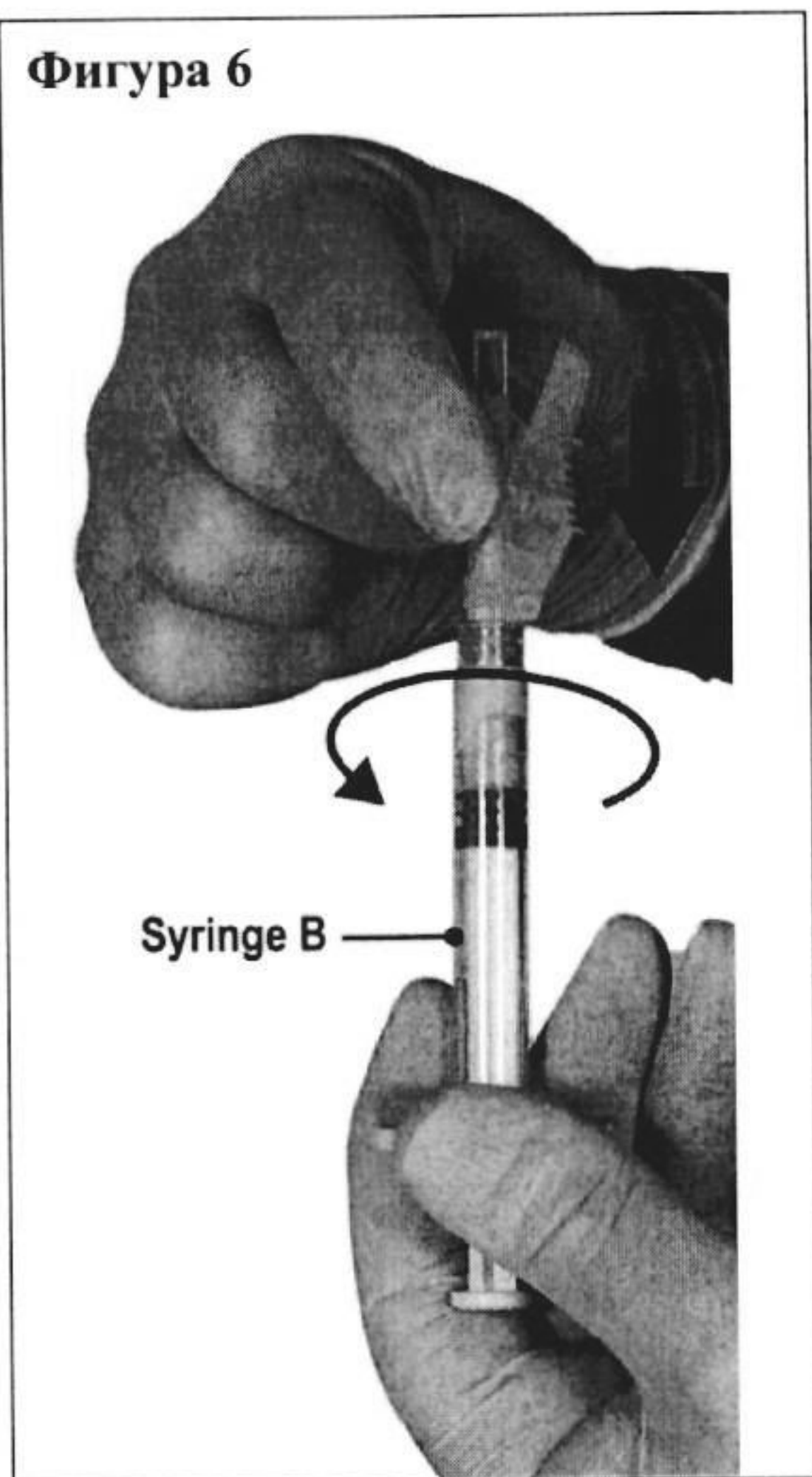
Не затягайте прекалено, защото това може да причини пропукване на накрайника на иглата и да доведе до изтичане на продукта по време на инжектиране. Защитният предпазител също може да се повреди, ако иглата се завинти с твърде голяма сила.

Ако накрайникът на иглата се пропука, изглежда повреден или има изтичане, продуктът не трябва да се използва. Повредената игла не трябва да се заменя и продуктът не трябва да се инжектира. Целият продукт трябва да се изхвърли по безопасен начин.

При повреда на накрайника на иглата трябва да се използва нов заместващ продукт.



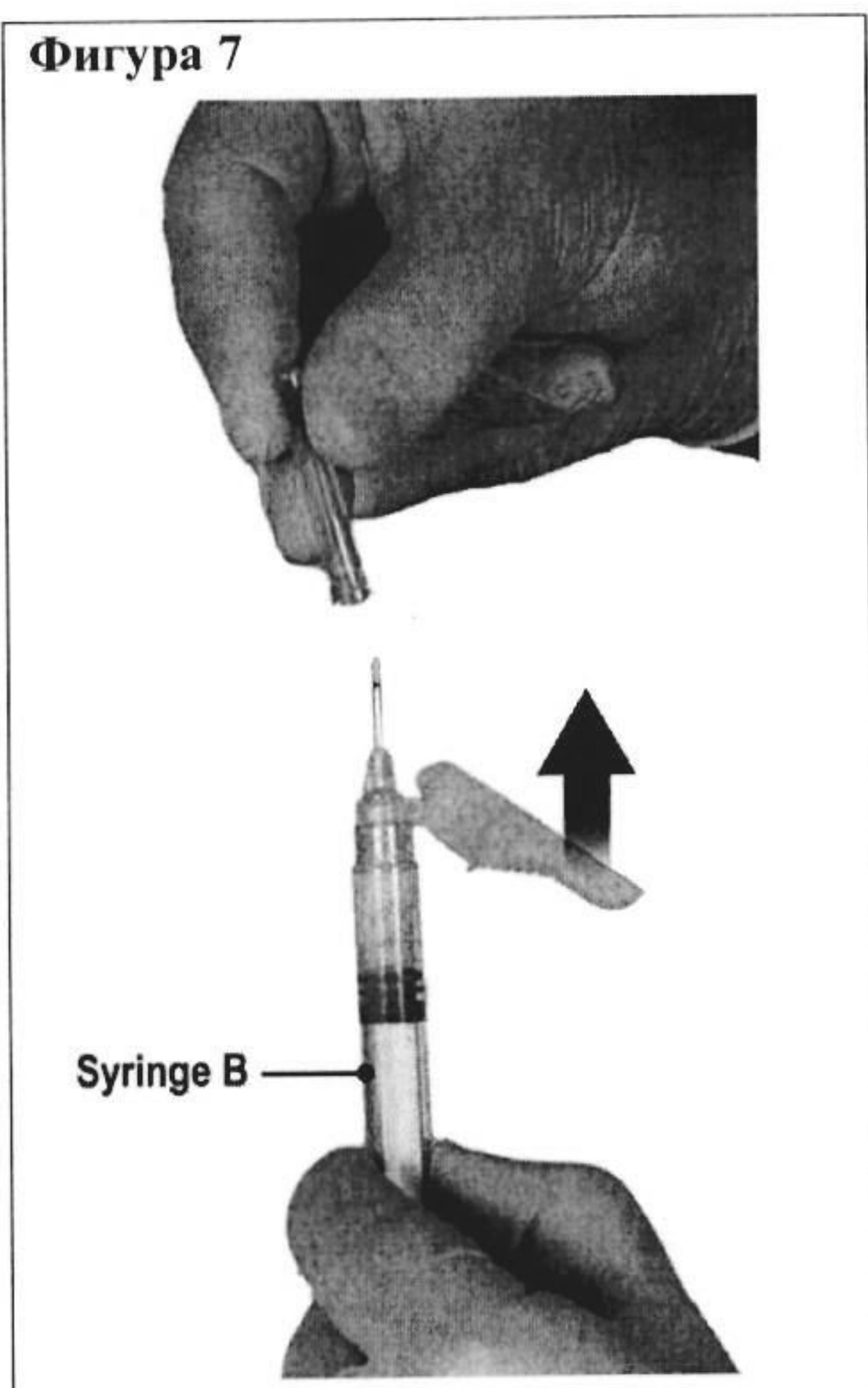
Фигура 6



Стъпка 7: Преместете защитния предпазител от иглата и издърпайте предпазната капачка на иглата незабавно преди приложение (фигура 7).

Важно: Преди приложение не задействайте механизма на обезопасената игла. Ако накрайникът на иглата изглежда повреден или има изтичане, продуктът **НЕ** трябва да се използва. Повредената игла **НЕ** трябва да се заменя и продуктът **НЕ** трябва да се инжектира. При повреда на накрайника на иглата трябва да се използва нов комплект Елигард.

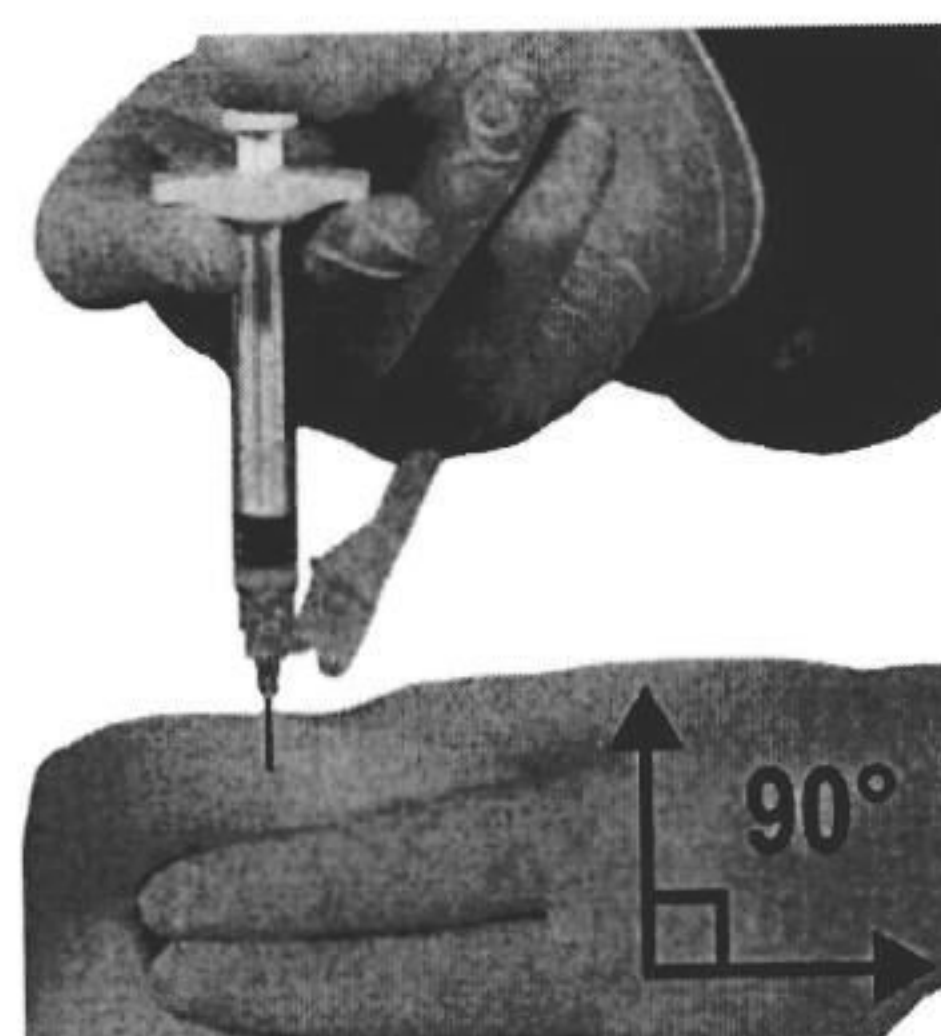
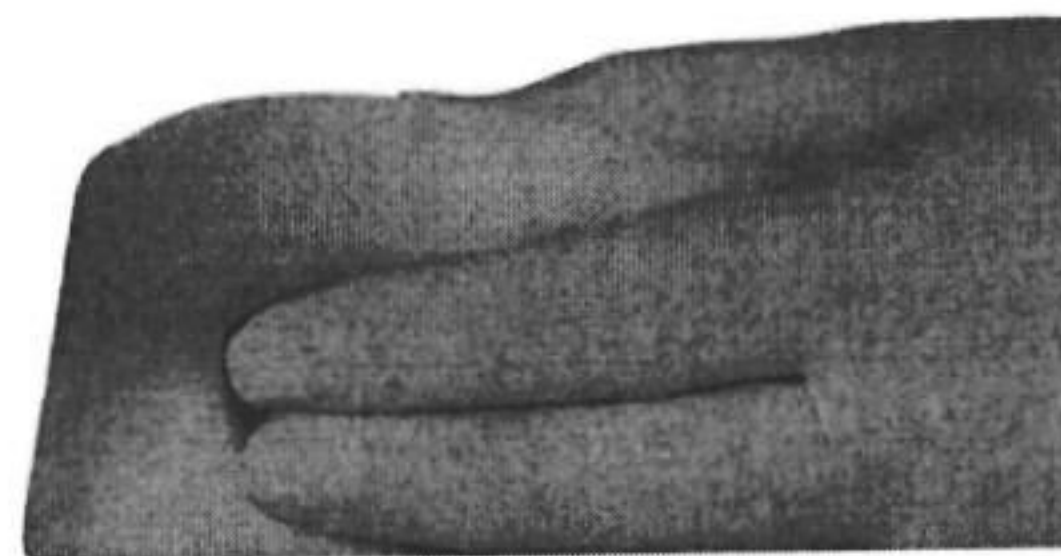
Фигура 7



Стъпка 8: Преди приложение, отстранете всички големи въздушни мехурчета от Спринцовка Б. Приложете продукта подкожно, като същевременно държите защитния предпазител далеч от иглата.

Процедура на приложение:

- Изберете място за инжектиране на корема, горната част на задните части или друго място с достатъчно количество подкожна тъкан, което няма прекомерна пигментация, възли, лезии или косми и не е използвано наскоро.
- Почистете мястото на инжектиране с тампон напоен със спирт (не е включен).
- С помощта на палеца и показалеца хванете и стиснете кожата около мястото на инжектиране.
- Като използвате водещата си ръка, бързо вкарайте иглата в кожата под ъгъл от 90° . Дълбочината на проникване зависи от количеството на подкожната тъкан и дължината на иглата. След като иглата е поставена, освободете кожата.
- Инжектирайте лекарството, бавно и с равномерен натиск върху буталото, докато спринцовката се изпразни. Моля, уверете се, че е инжектирано цялото количество от продукта в спринцовка Б, преди да извадите иглата.
- Изтеглете бързо иглата под същия ъгъл от 90° , използван за въвеждане, като поддържате натиск върху буталото.



Стъпка 9: След инжектиране, заключете защитния предпазител, използвайки някой от методите за активиране описани по-долу:

1. Затваряне върху плоска повърхност

Притиснете защитния предпазител, с лостчето надолу, към плоска повърхност (фигура 9), за да се покрие иглата и да се заключи предпазителя.

Уверете се в заключването чрез звуково и тактилно „щракване“. При заключено положение върхът на иглата е напълно покрит (фигура 14.1б).

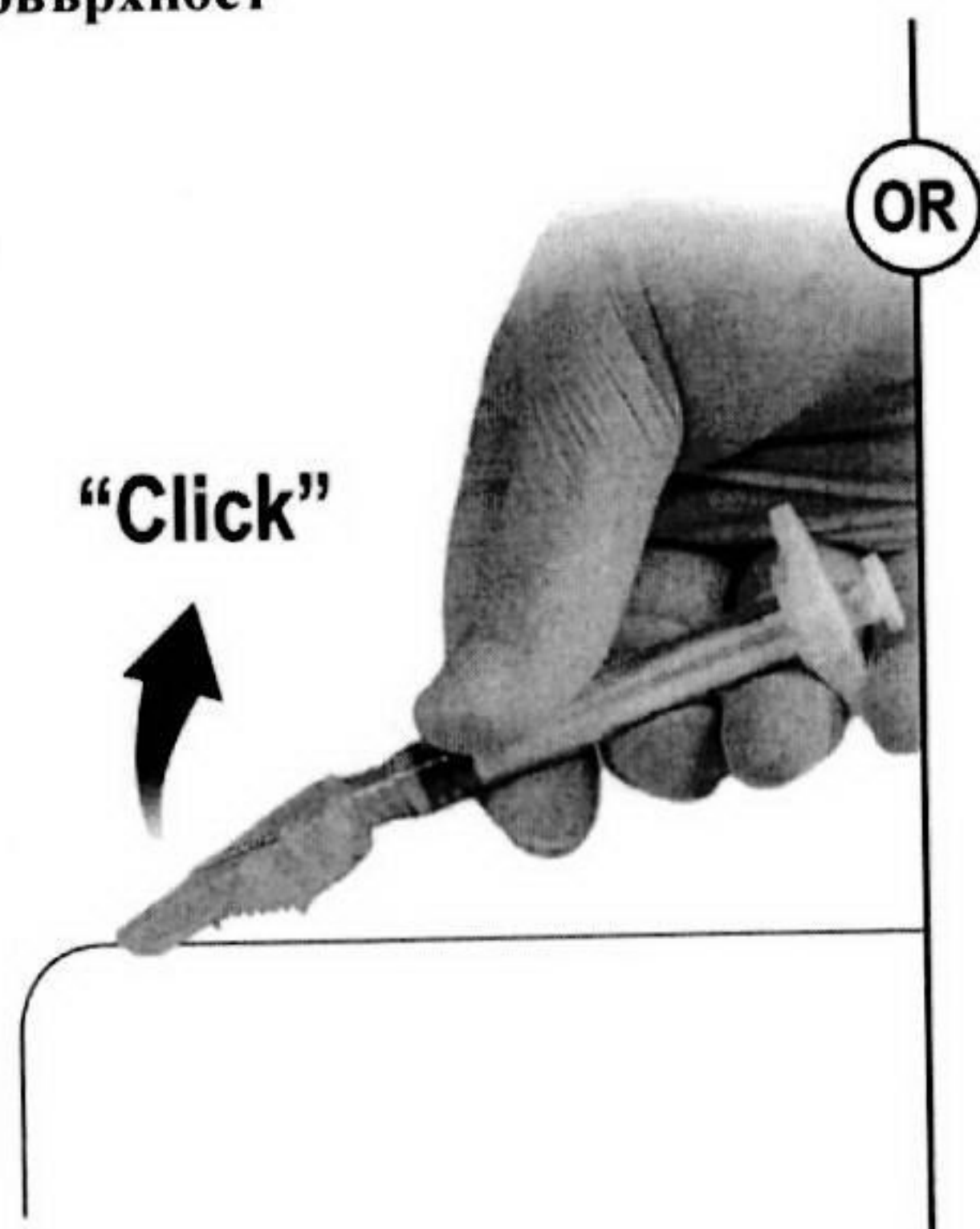
2. Затваряне с палец

Поставете палец върху защитния предпазител (фигура 9б), покрийте върха на иглата и заключете предпазителя.

Уверете се в заключването чрез звуково и тактилно „щракване“. При заключено положение върхът на иглата е напълно покрит.



Фигура 9а
Затваряне върху плоска
повърхност



Фигура 9б
Затваряне с палец



След като защитният препазител е заключен, незабавно изхвърлете иглата и спринцовката в одобрен контейнер за отпадъци.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1
I-20148 Milano
Италия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070097

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 09 октомври 2007
Дата на последно подновяване: 17 юни 2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2024

