

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELIGARD 22,5 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută cu pulbere pentru soluție injectabilă conține 22,5 mg acetat de leuprorelină echivalent a 20,87 mg de leuprorelină.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (seringa B):

Seringă preumplută conținând o pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Solvent (seringa A):

Seringă preumplută conținând o soluție limpede, incoloră până la galben pal.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

ELIGARD 22,5 mg este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent, în stadiu avansat și pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent în stadiu localizat cu risc crescut de progresie și în stadiu local avansat, în asociere cu radioterapia.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Bărbați adulți

ELIGARD trebuie administrat la indicația medicului specialist, având la îndemână posibilitatea monitorizării răspunsului la tratament.

ELIGARD 22,5 mg se administrează sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la trei luni. Soluția injectată formează un depozit solid cu eliberare prelungită, care va elibera continuu acetat de leuprorelină, timp de trei luni.

Ca regulă, tratamentul cancerului de prostată în stadiu avansat cu ELIGARD 22,5 mg trebuie efectuat pe termen lung și nu trebuie întrerupt când apar semne ale remisie sau ameliorări.

ELIGARD 22,5 mg poate fi utilizat ca tratament neoadjuvant sau adjuvant în asociere cu radioterapia în cancerul de prostată în stadiu localizat cu risc crescut de progresie și în stadiu local avansat.

Răspunsul la ELIGARD 22,5 mg trebuie monitorizat pe baza parametrilor clinici și prin măsurarea concentrației plasmatice a Antigenului Specific al Prostatei (PSA). Studiile clinice au arătat că valorile concentrației plasmatice a testosteronului cresc în primele 3 zile de tratament la majoritatea pacienților ne-orhiectomizați și apoi scad, în 3-4 săptămâni, sub valorile care se întâlnesc în cazul castrării medicale. Odată atinse, aceste valori scăzute se mențin cât timp se continuă terapia (procentul de creșteri izolate a testosteronului sanguin <1%). Dacă răspunsul pacientului la tratament este nesatisfăcător, este necesară confirmarea faptului că valorile concentrației serice de testosteron au atins ori s-au menținut la nivelul valorilor care se întâlnesc în cazul castrării medicale. Deoarece lipsa de eficacitate poate fi rezultatul preparării, reconstituirii sau administrării incorecte, în cazul unor erori suspectate sau cunoscute de manipulare (vezi pct. 4.4), trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a testosteronului.

La pacienții cu cancer de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, care nu au fost castrați chirurgical, aflați în tratament cu un agonist al GnRH, cum este leuprorelina, și eligibili pentru tratamentul cu inhibitori androgenici de biosinteză sau inhibitori ai receptorului de androgen, tratamentul cu agonist de GnRH poate fi continuat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării ELIGARD 22,5 mg la copii cu vârsta de la 0 până la 18 ani nu au fost stabilite (a se vedea pct. 4.3).

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Mod de administrare

ELIGARD 22,5 mg trebuie preparat, reconstituit și administrat doar de către profesioniști din domeniul sănătății care sunt familiarizați cu aceste proceduri. Instrucțiunile de reconstituire și administrare trebuie urmate cu strictețe (vezi pct. 4.4 și 6.6). Dacă medicamentul nu este preparat corespunzător, el nu trebuie administrat.

Conținutul celor două seringi preumplute trebuie amestecat imediat înaintea administrării de ELIGARD 22,5 mg, sub formă de injecție subcutanată.

Pe baza datelor provenind de la animalele de experiență, trebuie strict evitată injectarea accidentală intraarterială sau intravenoasă.

Asemenea altor medicamente care se administrează prin injecție subcutanată, locul de injecție trebuie schimbat periodic.

4.3 Contraindicații

ELIGARD 22,5 mg este contraindicat la femei, copii și adolescenți.

Hipersensibilitate la acetat de leuprorelină, la alți agoniști ai GnRH sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții care au fost orhiectomizați în prealabil (similar altor agoniști ai GnRH, ELIGARD 22,5 mg nu scade valorile plasmatice de testosteron față de cele obținute după castrare chirurgicală).

Ca tratament unic al cancerului de prostată la pacienții cu compresie medulară sau în cazul metastazelor la nivelul măduvei spinării (vezi și pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reconstituire corectă: Au fost raportate cazuri de erori de manipulare, care pot apărea în timpul oricărei etape din procesul de preparare, și care ar putea duce la lipsă de eficacitate. Instrucțiunile de reconstituire și administrare trebuie urmate cu strictețe (vezi pct. 6.6). În cazurile de eroare de manipulare suspectată sau cunoscută, pacienții trebuie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.2).

Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT:

La pacienții cu prelungirea intervalului QT în antecedente sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5) medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu risc incluzând potențialul de apariție al torsadei vârfulor înainte de începerea tratamentului cu ELIGARD 22,5 mg.

Bolile cardiovasculare: a fost raportat un risc crescut de infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă și de accident vascular cerebral în asociere cu utilizarea de agoniști de GnRH la bărbați. Pe baza raportului cotelor, acest risc pare scăzut, și de aceea trebuie să fie evaluat cu atenție, împreună cu factorii de risc cardiovascular atunci când se stabilește un tratament pentru pacienții cu cancer de prostată. Pacienții care primesc agoniști de GnRH trebuie monitorizați pentru semne și simptome sugestive de dezvoltare a bolilor cardiovasculare și gestionați în conformitate cu practica clinică curentă.

Creștere tranzitorie a testosteronului seric: similar altor agoniști ai GnRH, acetatul de leuprorelină determină o creștere tranzitorie a concentrației plasmatice de testosteron, dihidrotestosteron și fosfatază acidă în timpul primei săptămâni de tratament. Pacienții pot prezenta agravarea simptomatologiei sau apariția unor noi simptome, cum sunt dureri de oase, neuropatie, hematurie, obstrucție vezicală sau ureterală (vezi pct. 4.8.). De obicei, aceste simptome se ameliorează la continuarea tratamentului.

Administrarea suplimentară a unui antiandrogen adecvat trebuie luată în considerare cu 3 zile înaintea începerii tratamentului cu acetat de leuprorelină și continuată în timpul primelor două sau trei săptămâni de tratament. S-a raportat că aceasta previne sechelele unei creșteri inițiale a concentrației plasmatice de testosteron.

După castrarea chirurgicală, administrarea de ELIGARD 22,5 mg nu a determinat scăderi suplimentare ale concentrației plasmatice de testosteron la pacienții de sex masculin.

Densitatea osoasă: scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații cărora li s-a efectuat orhiectomia sau care au fost tratați cu un agonist de GnRH (vezi pct. 4.8).

Terapia antiandrogenică crește semnificativ riscul apariției fracturilor datorate osteoporozei. Există date limitate cu privire la această situație. Fracturile datorate osteoporozei au fost observate la 5% dintre pacienții care au urmat timp de 22 luni tratament farmacologic deprivare androgenică și la 4% dintre pacienții care au urmat 5 până la 10 ani același tratament. Riscul fracturilor datorate osteoporozei este în general mai mare decât riscul fracturilor patologice.

În afară de deficitul de testosteron de lungă durată, vârsta înaintată, fumatul și consumul băuturilor alcoolice, obezitatea și sedentarismul pot influența de asemenea dezvoltarea osteoporozei.

Apoplexie hipofizară: în timpul supravegherii după punerea pe piață au fost raportate cazuri rare de apoplexie hipofizară (sindrom clinic secundar infarctului hipofizar) după administrarea de agoniști GnRH, majoritatea cazurilor apărând în interval de 2 săptămâni de la administrarea primei doze și câteva în primele ore de la administrare.

În aceste cazuri apoplexia hipofizară s-a manifestat prin cefalee cu debut brusc, vărsături, modificări de vedere, oftalmoplegie, alterarea statusului mintal și uneori colaps cardio-vascular. Este necesară intervenție medicală de urgență.

Hiperglicemie și diabet zaharat: au fost raportate hiperglicemie și un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat la bărbații care au urmat tratament cu agoniști de GnRH. Hiperglicemia poate fi cauzată de apariția diabetului zaharat sau de un control glicemic insuficient la pacienții cu diabet zaharat. Se

recomandă monitorizarea periodică a glicemiei și/sau a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) la pacienții tratați cu un agonist de GnRH și de asemenea monitorizarea conform practicilor curente a tratamentului hiperglicemiei sau diabetului zaharat.

Convulsii: după punerea pe piață raportări de convulsii au fost observate la pacienți în tratament cu acetat de leuporelină cu sau fără istoric de factori predispozanți. Convulsiile trebuie tratate în conformitate cu practica clinică curentă.

Alte reacții adverse: cazuri de obstrucție ureterală și compresie medulară, care pot contribui la paralizii cu sau fără complicații letale au fost raportate cu agoniști de GnRH. În cazul în care apare compresie medulară sau insuficiență renală, trebuie instituit tratamentul standard al acestor complicații. Pacienții cu metastaze vertebrale și/sau cerebrale precum și pacienții cu obstrucție a tracului urinar trebuie monitorizați cu atenție în timpul primelor câteva săptămâni de terapie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice de interacțiune cu alte medicamente în cazul ELIGARD 22,5 mg. Nu au fost raportate cazuri de interacțiune cu alte medicamente în cazul acetatului de leuporelină.

Deoarece terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a ELIGARD 22,5 mg în asociere cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor cum sunt medicamentele antiaritmice clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este cazul, deoarece ELIGARD 22,5 mg este contraindicat la femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele ELIGARD 22,5 mg asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Capacitatea de a conduce și manipula utilaje poate fi modificată datorită oboselii, amețelii și tulburărilor vizuale care pot fi reacțiile adverse ale tratamentului sau se pot datora afecțiunii de bază.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse apărute în cazul tratamentului cu ELIGARD 22,5 mg se datorează în principal acțiunii farmacologice a acetatului de leuporelină și anume creșterilor și scăderilor concentrațiilor plasmatice hormonale. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt: bufeuri, greață, stare generală de rău și oboseală și tranzitoriu iritație locală la locul injectării. La aproximativ 58% dintre pacienți apar bufeuri de intensitate ușoară sau moderată.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu ELIGARD 22, 5 mg la pacienții cu carcinom avansat de prostată. Evenimentele adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), și foarte rare ($\geq 1/10000$), frecvență necunoscută (nu pot fi apreciate din datele disponibile)

<i>Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD</i>	
Infecții și infestări	
frecvente	rinofaringite
mai puțin frecvente	infecții de tract urinar, infecții locale cutanate

Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD	
Tulburări metabolice și de nutriție mai puțin frecvente	agravarea diabetului zaharat
Tulburări psihice mai puțin frecvente	vise anormale, depresie, scăderea libidoului
Tulburări ale sistemului nervos mai puțin frecvente	amețeli, cefalee, hipoestezie, insomnie, modificări ale gustului și mirosului, vertij
rare	mișcări involuntare anormale
Tulburări cardiace cu frecvență necunoscută	prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare foarte frecvente frecvente rare	bufeuri hipertensiune arterială, hipotensiune arterială sincopă, colaps
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale mai puțin frecvente cu frecvență necunoscută	rinoree, dispnee boală pulmonară interstițială
Tulburări gastro-intestinale frecvente mai puțin frecvente rare	greață, diaree, gastroenterite/colite constipație, xerotomie, dispepsie, vărsături flatulență, eructații
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat foarte frecvente frecvente mai puțin frecvente rare	echimoze, eritem prurit, transpirații nocturne, transpirații reci, hipersudorație alopecie, erupții cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv frecvente	artralгии, dureri de membre, mialгии, frisoane severe, slăbiciune
mai puțin frecvente	dureri de spate, crampe musculare
Tulburări renale și urinare frecvente	urinări rare , dificultăți la urinare, disurie, nicturie, oligurie
mai puțin frecvente	spasm vezical, hematurie, creșterea frecvenței urinare, retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului frecvente	sensibilitatea sânilor, atrofie testiculară, dureri testiculare, infertilitate, creșterea volumului sânilor, disfuncții erectile, dimensiuni peniene reduse
mai puțin frecvente	ginecomastie, impotență, afecțiuni testiculare
rare	mastodinie

Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare foarte frecvente frecvente mai puțin frecvente rare foarte rare	oboseală, senzație de arsură la locul injectării, parestezie la locul injectării stare generală de rău, senzație de durere la locul injectării, echimoză la locul injectării, senzație de usturime la locul injectării prurit la locul injectării, indurație la locul injectării letargie, durere, febră, ulcerație la locul injectării necroză la locul injectării
Tulburări hematologice și limfatice frecvente	modificări hematologice, anemie
Investigații diagnostice frecvente mai puțin frecvente	creșterea valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, prelungirea timpului de coagulare creșterea valorilor sanguine ale alaninaminotransferazei, creșterea valorilor sanguine ale trigliceridelor, prelungirea timpului de protrombină, creșterea în greutate

Alte reacții adverse care au fost raportate că au apărut în general la tratamentul cu acetat de leuprorelină includ: edeme periferice, embolie pulmonară, palpitații, mialgie, hipotonie musculară, alterarea sensibilității cutanate, frisoane, erupții cutanate, amnezie și tulburări de vedere. A fost observată atrofia musculară la utilizarea pe termen lung a medicamentelor din aceasta clasă. Infarctizarea în cazul apoplexiei hipofizare pre-existente a fost raportată rar după administrarea de agonști de GnRH cu acțiune de lungă și scurtă durată. Au fost raportate cazuri rare de trombocitopenie și leucopenie. Au fost raportate modificări ale toleranței la glucoză.

După administrarea analogilor de agonști de GnRH au fost raportate convulsii (vezi pct. 4.4).

Evenimentele adverse locale raportate după injectarea de ELIGARD 22,5 mg sunt de același tip cu cele care apar la injectarea subcutanată de substanțe similare.

În general, aceste evenimente adverse locale după injectarea subcutanată sunt ușoare ca intensitate și sunt descrise ca de scurtă durată.

După administrarea analogilor de agonști de GnRH au fost rar raportate reacții anafilactice/anafilactice.

Modificări ale densității osoase

Scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații care au făcut orhiectomie sau la bărbații care au fost tratați cu un analog de GnRH. Se poate anticipa că tratamentul pe termen lung cu acetat de leuprorelină poate determina accentuarea semnelor de osteoporoză. Cu privire la creșterea riscului apariției fracturilor datorate osteoporozei (vezi pct. 4.4).

Exacerbarea semnelor și simptomelor bolii

Tratamentul cu acetat de leuprorelină poate determina agravarea semnelor și simptomelor bolii în timpul primelor săptămâni de tratament. Dacă agravarea se referă la metastaze vertebrale și/sau obstrucție urinară sau hematurie, pot să apară probleme neurologice cum sunt: slăbiciune și/sau parestazia membrelor inferioare sau agravarea simptomatologiei urinare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

ELIGARD 22,5 mg nu are potențial de a dezvolta toxicomanie și dependență, iar administrarea deliberată a unui supradozaj este puțin probabilă. Nu s-au raportat cazuri de toxicomanie sau de supradozaj apărute în practica medicală curentă cu leuprorelină acetat, dar în cazul în care apare expunere excesivă la medicament, se recomandă monitorizarea pacientului și administrarea tratamentului adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină codul ATC: L02A E02.

Acetatul de leuprorelină este o nonapeptidă de sinteză agonist al hormonului natural eliberator de gonadotropină (GnRH), care atunci când este administrat continuu, inhibă secreția de gonadotropină hipofizară și determină supresia steroidogenezei testiculare la bărbați. Acest efect este reversibil odată cu întreruperea tratamentului. Agonistul are o potență crescută comparativ cu hormonul natural, iar timpul de revenire la normal a concentrațiilor sanguine de testosteron poate varia de la pacient la pacient.

Administrarea de acetat de leuprorelină determină inițial o creștere a concentrațiilor plasmatice de hormon luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH), ducând la o creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatice de steroizi gonadali, testosteron și dihidrotestosteron la bărbați. Continuarea administrării de acetat de leuprorelină determină scăderea concentrațiilor plasmatice de LH și FSH. La bărbați, testosteronul este scăzut sub valorile obținute prin castrare chirurgicală (≤ 50 ng/dl). Aceste scăderi apar între trei și cinci săptămâni de la începerea tratamentului. Media concentrațiilor plasmatice de testosteron după 6 luni de tratament este de $10,1 (\pm 0,7)$ ng/dl, comparabilă cu concentrațiile plasmatice care apar după efectuarea orihietomiei bilaterale. Toți pacienții din studiul clinic pivot care au primit doza totală de 22,5 mg acetat de leuprorelină au atins valorile de castrare după 5 săptămâni; 99% au atins aceste valori în ziua 28. La marea majoritate a pacienților concentrațiile plasmatice de testosteron au fost sub 20 ng/dl deși beneficiul deplin al atingerii acestor valori scăzute nu a fost încă stabilit. Valorile PSA au scăzut cu 98% după 6 luni.

Studiile pe termen lung au arătat că, continuarea tratamentului menține concentrația plasmatică a testosteronului sub nivelul de castrare până la 7 ani, și probabil pe durată nedeterminată.

Dimensiunea tumorii nu a fost măsurată direct în timpul programului de selectare clinică a pacienților, dar au fost apreciate indirect beneficii ale răspunsului tumoral observate prin reducerea cu 98% a valorilor PSA în cazul tratamentului cu ELIGARD 22,5mg.

Într-un studiu clinic randomizat de fază III care a inclus 970 de pacienți cu cancer de prostată în stadiu local avansat (în principal T2c-T4 cu câțiva pacienți T1c până la T2b cu afectare ganglionară regională) dintre care 483 au fost alocați la supresia androgenică pe termen scurt (6 luni) în asociere cu radioterapia și 487 la tratamentul pe termen lung (3 ani), o analiză de non-inferioritate a comparat

tratamentul hormonal concomitent și adjuvant cu agoniști GnRH (triptorelină sau goserelină) pe termen scurt cu tratamentul pe termen lung. Mortalitatea globală pe o perioadă de 5 ani a fost 19,0% în grupul cu tratament pe termen scurt și respectiv 15,2%, în grupul cu tratament pe termen lung. Rata de risc observată de 1,42 cu o limită superioară unidirecțională de 1,79 pe ÎI 95,71% sau bidirecțională de 1,09 pe ÎI 95,71%; 1,85 ($p = 0,65$ pentru non-inferioritate), a demonstrat că asocierea radioterapiei cu 6 luni de terapie de privare androgenică duce la o rată de supraviețuire inferioară comparativ cu radioterapia asociată cu 3 ani de terapie de privare androgenică. Rata de supraviețuire globală la 5 ani de tratament pe termen lung și la tratament pe termen scurt arată o rată de supraviețuire de 84,8% și, respectiv, 81,0%. Calitatea vieții măsurată global utilizând QLQ-C30 nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri ($P = 0,37$). Rezultatele sunt dominate de populația de pacienți cu tumori în stadiu local avansat.

Dovada pentru indicația de cancer de prostată localizat cu risc crescut de progresie este bazată pe studiile publicate despre radioterapia asociată cu analogi GnRH, incluzând acetatul de leuprorelină. Au fost analizate datele clinice din cinci studii publicate (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 și D'Amico et al., JAMA, 2004), și toate au demonstrat un beneficiu pentru asocierea analogilor GnRH cu radioterapia. În studiile publicate, nu a fost posibilă diferențierea clară a respectivelor populații de studiu pentru indicațiile cancer de prostată local avansat și cancer de prostată localizat cu risc crescut.

Datele clinice au arătat că radioterapia urmată de 3 ani de terapie de privare androgenică este de preferat radioterapiei urmate de 6 luni de terapie de privare androgenică. Durata recomandată a terapiei de privare androgenică în ghidurile medicale pentru pacienții T3-T4 cărora li se administrează radioterapie este 2-3 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: la pacienții cu cancer de prostată în stadiu avansat, concentrațiile plasmatice maxime de acetat de leuprorelină după injecția inițială au atins 127 ng/ml în 4,6 ore (C_{max}) după injectare. După creșterea inițială apărută după fiecare injectare (faza de platou între ziua 3 și 84 după fiecare doză), concentrațiile serice rămân relativ constante (0,2-2 ng/ml). Nu există dovada acumulării în timpul repetării dozelor.

Distribuție: volumul mediu de distribuție la starea de echilibru al acetatului de leuprorelină după administrarea în bolus intravenos la voluntari sănătoși de sex masculin a fost de 27 de litri. *In vitro* legarea de proteinele plasmatice umane a atins valori de la 43% la 49%.

Eliminare: la voluntarii sănătoși de sex masculin, administrarea intravenoasă în bolus a 1 mg acetat de leuprorelină a arătat un clearance sistemic de 8,34 l/oră, cu un timp înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 ore. Aceste rezultate se bazează pe un model bicompartimental.

Nu au fost efectuate studii cu privire la excreția ELIGARD 22,5 mg.

Nu au fost efectuate studii cu privire la metabolizarea ELIGARD 22,5 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice cu acetat de leuprorelină au arătat efecte asupra funcției de reproducere la ambele sexe, care erau de așteptat datorită proprietăților farmacologice cunoscute. Aceste efecte s-au arătat a fi reversibile după întreruperea tratamentului și după o perioadă corespunzătoare de regenerare. Acetatul de leuprorelină nu s-a dovedit a avea efecte teratogene.

La iepuri s-a observat embriotoxicitate/letalitate corespunzător cu efectele farmacologice ale acetatului de leuprorelină asupra funcției de reproducere.

Studiile de carcinogeneză au fost efectuate la șobolani și șoareci pe o perioadă de 24 de luni. La șobolani, a fost observată o creștere dependentă de doză a apoplexiei hipofizare după administrarea subcutanată a unor doze de la 0,6 la 4 mg/kg și zi. Aceste efecte nu au fost observate la șoareci.

Acetatul de leuprorelină și ELIGARD 7,5 mg administrat o dată pe lună nu au avut efecte mutagene într-un set de teste *in vivo* și *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Solvent (seringa A): Poli-(DL-lactidă-co-glicolidă) (75:25)
N-metil-pirolidonă
Pulbere (seringa B): nu conține excipienți

6.2 Incompatibilități

Acetatul de leuprorelină din seringă B trebuie amestecat numai cu solventul din seringă A și nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După ce medicamentul este scos din frigider, el poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel mult 4 săptămâni.

După prima deschidere a casetei, pulberea și solventul pentru soluție injectabilă trebuie să fie reconstituite imediat și administrate pacientului.

După reconstituire: a se utiliza imediat deoarece vâscozitatea soluției crește în timp.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C), în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament trebuie să fie la temperatura camerei înainte de injectare. Scoateți din frigider cu aproximativ 30 de minute înainte de utilizare. După ce este în afara frigiderului acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel mult 4 săptămâni.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Două seringi preumplute, o seringă din copolimer olefin ciclic conținând pulbere (seringa B) și o seringă din polipropilenă conținând solvent (seringa A). Împreună, cele două seringi alcătuiesc un sistem de amestecare.

Seringa A are un piston cu un capăt din cauciuc termoplastic acoperit cu un capac din polietilenă sau din polipropilenă Luer-Lock. Capacul vârfului seringii este din cauciuc bromobutilic și capetele celor două pistoane ale seringii B sunt din cauciuc clorobutilic.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni ale ambalajului:

- 1 Un ambalaj format dintr-un set de două casete termoformate, într-o cutie de carton. O casetă conține o seringă din polipropilenă, preumplută, seringă A, un piston cu tijă lungă pentru seringă B și un plic desicant. Cealaltă casetă conține o seringă din copolimer olefin ciclic, preumplută cu pulbere, seringă B, un ac steril de calibru 20 și un plic desicant.
- 2 Un ambalaj conținând 2 seturi x 2 seringi, preumplute (1 x seringă A; 1 x seringă B).

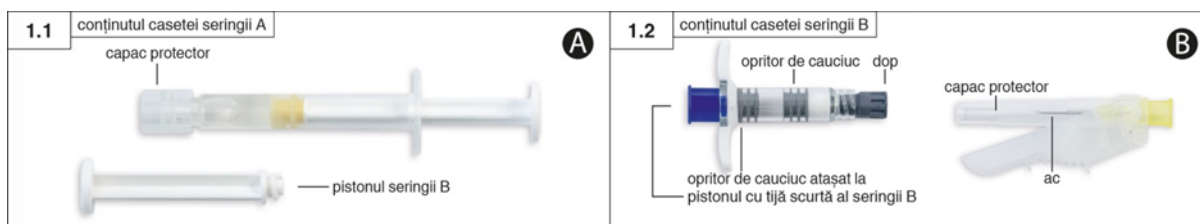
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

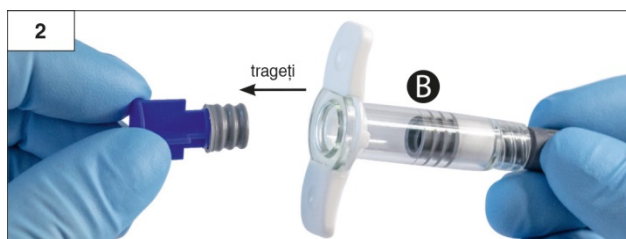
Medicamentul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei prin scoaterea din frigider cu aproximativ 30 de minute înainte de utilizare.

Întâi trebuie pregătit pacientul pentru administrarea injecției urmând ca apoi să se facă prepararea medicamentului conform instrucțiunilor de mai jos. Dacă medicamentul nu este preparat utilizând tehnica adecvată, el nu trebuie administrat deoarece lipsa de eficacitate clinică poate apărea ca urmare a reconstituirii incorecte a medicamentului.

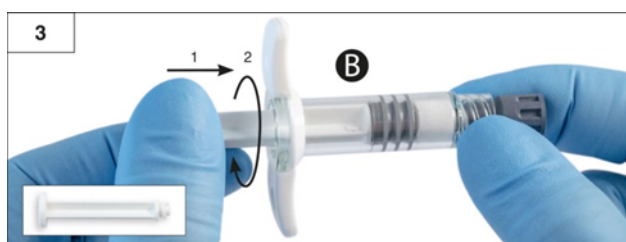
Etapa 1: Deschideți ambele casete (îndepărtați folia din colțul care prezintă o bulă) și răsturnați conținutul pe o suprafață curată (două sertare care conțin Seringa A (Figura 1.1.) și Seringa B (Figura 1.2)). Înlăturați plicurile cu desicant.



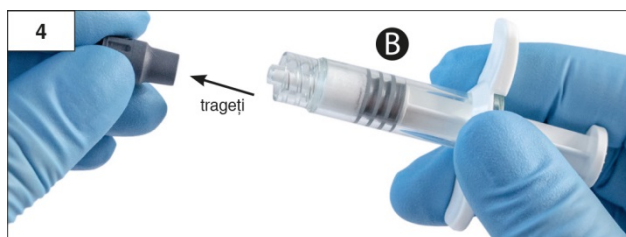
Etapa 2: Trageți fără să rotiți pistonul cu tijă scurtă colorat în albastru împreună cu opritorul gri din seringă B și îndepărtați-le (Figura 2). **Nu încercați să amestecați produsul dacă ambele opritoare sunt prezente în poziția inițială.**



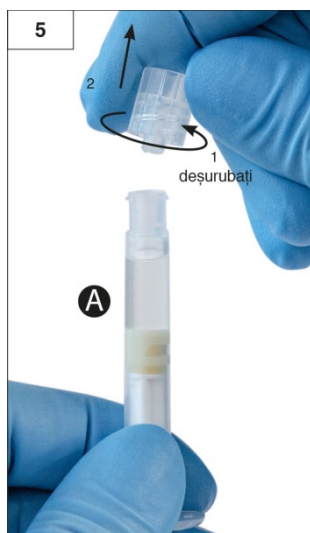
Etapa 3: Înflețați ușor pistonul cu tijă albă al seringii B în opritorul gri din seringă (Figura 3).



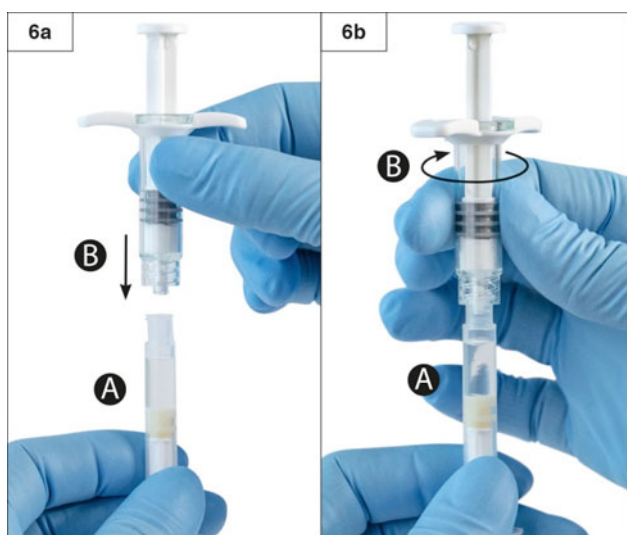
Etapa 4: Îndepărtați capacul gri de cauciuc al seringii B și lăsați seringă jos (Figura 4).



Etapa 5: Țineți seringă A în poziție verticală pentru a vă asigura că nu există scurgeri de lichid și răsuciți în sens invers acelor de ceas capacul din plastic transparent al seringii A (Figura 5).



Etapa 6: Uniți cele două seringi prin împingerea și răsucirea seringii B în seringă A până se fixează. (Figura 6a și 6b). **Nu forțați.**

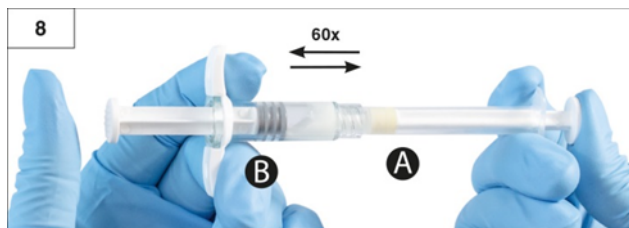


Etapa 7: Întoarceți invers unitatea formată și continuați să mențineți seringile în poziție verticală, cu seringă B aflată în poziția de jos în timp ce împingeți conținutul lichidian al seringii A în seringă B, care conține pulberea (acetat de leuprorelină) (Figura 7).



Etapa 8: Amestecați cu atenție produsul prin împingerea ușoară a conținutului ambelor seringi înainte

și înapoi, între cele două seringi (de aproximativ 60 de ori în total, adică o durată de aproximativ 60 de secunde) menținute în poziție orizontală pentru a obține o soluție omogenă, vâscoasă (Figura 8). Nu înclinați sistemul format de cele două seringi (rețineți că acest lucru ar putea determina scurgeri ale lichidului dacă ați înfiletat parțial seringile).

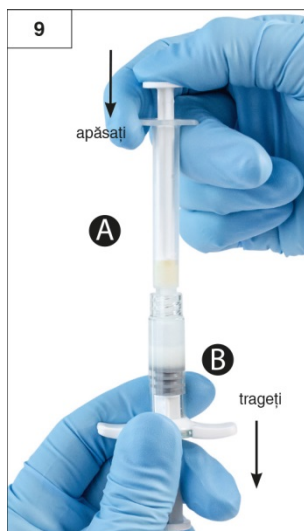


Atunci când amestecați cu atenție, soluția vâscoasă va avea o culoare de la alb la galben pal (inclusiv tonuri de alb până la galben pal).

Important: După amestecare, continuați imediat cu pasul următor, deoarece produsul devine din ce în ce mai vâcos pe măsură ce trece timpul. Nu păstrați la frigider produsul obținut prin amestec.

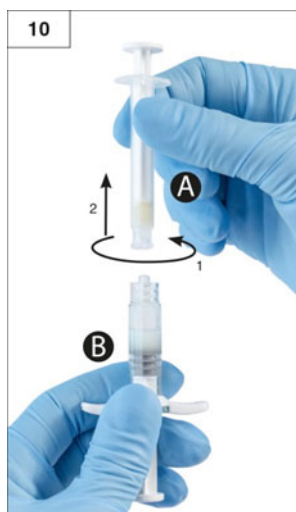
Notă: Produsul trebuie amestecat așa cum este descris mai sus; simpla agitare NU va asigura amestecarea adecvată a produsului.

Etapa 9: Mențineți seringile în poziție verticală, cu seringă B în poziția de jos. Seringile trebuie să rămână cuplate în mod ferm. Extrageți întregul amestec în seringă B (seringa scurtă, largă) prin împingerea pistonului seringii A în jos și retragerea ușoară a dispozitivului seringii B (Figura 9).



Etapa 10: Răsuciți seringă A în sens invers acelor de ceas în timp ce continuați să împingeți în jos pistonul seringii A (Figura 10). Asigurați-vă că nu există scurgeri ale medicamentului, deoarece, în acest caz, acul nu se va fixa în mod adecvat.

Notă: pot apărea câteva bule de aer mici sau o bulă mare de aer – acest lucru este acceptabil! **Vă rugăm nu încercați să scoateți bulele de aer din seringă B în acest moment deoarece se poate pierde produsul medicamentos!**



Etapa 11:

- Țineți seringă B în poziție verticală și țineți ferm pistonul alb pentru a nu exista pierderi de lichid.
- Desfaceți folia protectoare care acoperă ambalajul învelișului de protecție a acului și scoateți învelișul de protecție. Nu înlăturați sistemul de siguranță rabatabil.
- Fixați învelișul de protecție a acului la seringă B prin menținerea seringii în poziție răsucind ușor acul în sensul acelor de ceas aproximativ trei sferturi dintr-o rotație completă până la atașarea completă a acului (Figura 11).

Nu forțați, deoarece suportul acului se poate crăpa, ceea ce ar determina scurgerea produsului în timpul injectiei.

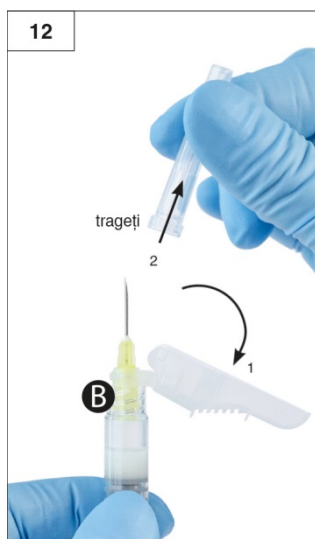
Produsul nu trebuie utilizat dacă suportul acului se crapă, este deteriorat sau prezintă urme de scurgeri. Acul deteriorat nu trebuie înlocuit și produsul nu trebuie injectat. Produsul complet trebuie aruncat în siguranță.

În cazul în care suportul acului se deteriorează, trebuie utilizat un alt produs nou.



Etapa 12: Rabatați sistemul de siguranță și scoateți învelișul de protecție a acului înainte de administrare (Figura 12).

Important: Nu scoateți învelișul de protecție a acului înainte de efectuarea injectiei.



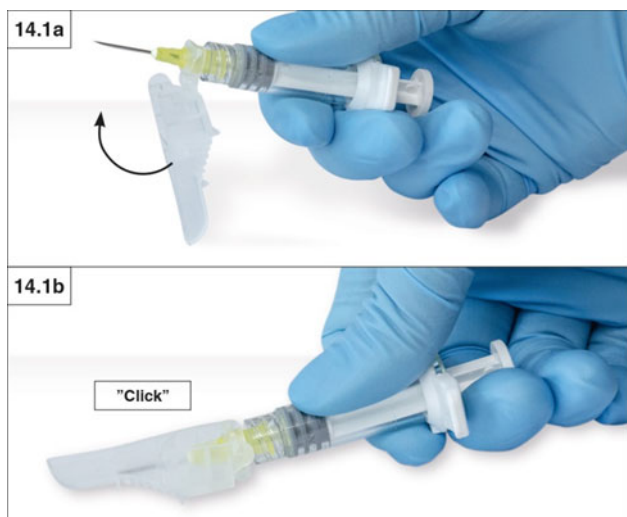
Etapa 13: Înainte de efectuarea injecției, scoateți toate bulele mari de aer din seringă B. Injecțați subcutanat medicamentul, timp în care trebuie să mențineți sistemul de siguranță rabatat. Vă rugăm asigurați-vă că injectați întreaga cantitate de produs medicamentos din seringă B.

Etapa 14: După efectuarea injecției, blocați sistemul de protecție prin folosirea oricăreia dintre metodele de activare de mai jos.

1. Închiderea pe o suprafață netedă

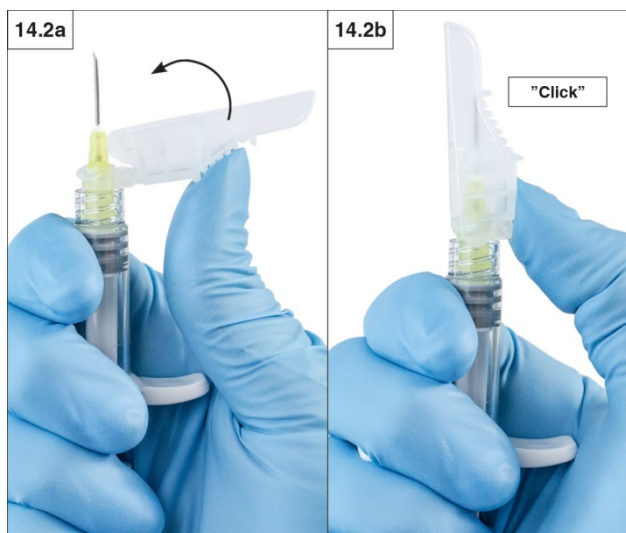
Apăsați sistemul de protecție, cu clapeta poziționată în jos, pe o suprafață plană (Figura 14.1a și 14.1b) pentru acoperirea acului și blocarea sistemului.

Verificați poziția “blocat” prin perceperea unei senzații tactile și a unui sunet (“clic”). În poziția “blocat” vârful acului va fi acoperit în întregime (Figura 14.1b).



2. Închiderea cu ajutorul policelui

Puneți policele pe sistemul de siguranță (Figura 14.2a), acoperiți vârful acului și blocați sistemul. Verificați poziția “blocat” prin perceperea unei senzații tactile și a unui sunet (“clic”). În poziția “blocat” vârful acului va fi acoperit în întregime (Figura 14.2b).



Etapa 15: Din momentul în care sistemul de siguranță este blocat, aruncați acul și seringă în containerul pentru materiale ascuțite.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milano
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12162/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

ELIGARD 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută cu pulbere pentru soluție injectabilă conține acetat de leuprorelină 45 mg, echivalentul a 41,7 mg leuprorelină.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere (seringa B):

Seringă preumplută conținând o pulbere de culoare albă sau aproape albă

Solvent (seringa A):

Seringă preumplută conținând o soluție limpede, incoloră până la galben pal

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

ELIGARD 45 mg este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent, în stadiu avansat și pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent în stadiu localizat cu risc crescut de progresie și în stadiu local avansat, în asociere cu radioterapia.

4.2 Doze și mod de administrareDozeBărbați adulți

ELIGARD 45 mg trebuie administrat la indicația medicului specialist, având la îndemână posibilitatea monitorizării răspunsului la tratament.

ELIGARD 45 mg se administrează sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la șase luni. Soluția injectată formează un depozit solid cu eliberare prelungită, care va elibera continuu acetat de leuprorelină, timp de șase luni.

Ca regulă, tratamentul cancerului de prostată în stadiu avansat cu ELIGARD 45 mg trebuie efectuat pe termen lung și nu trebuie întrerupt când apar semne ale remisiei sau ameliorări.

ELIGARD 45 mg poate fi utilizat ca tratament neoadjuvant sau adjuvant în asociere cu radioterapia în cancerul de prostată în stadiu localizat cu risc crescut de progresie și în stadiu local avansat.

Răspunsul la ELIGARD 45 mg trebuie monitorizat pe baza parametrilor clinici și prin măsurarea concentrației plasmatice a Antigenului Specific al Prostatai (PSA). Studiile clinice au arătat că valorile

concentrației plasmatice a testosteronului cresc în primele 3 zile de tratament la majoritatea pacienților ne-orhiectomizați și apoi scad, în 3-4 săptămâni, sub valorile care se întâlnesc în cazul castrării medicale. Odată atinse, aceste valori scăzute se mențin cât timp se continuă terapia (procentul de creșteri izolate ale testosteronului sanguin < 1%). Dacă răspunsul pacientului la tratament este nesatisfăcător, este necesară confirmarea faptului că valorile concentrației serice de testosteron au atins ori s-au menținut la nivelul valorilor care se întâlnesc în cazul castrării medicale. Deoarece lipsa de eficacitate poate fi rezultatul preparării, reconstituirii sau administrării incorecte, în cazul unor erori suspectate sau cunoscute de manipulare (vezi pct. 4.4), trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a testosteronului.

La pacienții cu cancer de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, care nu au fost castrați chirurgical, aflați în tratament cu un agonist al GnRH, cum este leuprorelina, și eligibili pentru tratamentul cu inhibitori androgenici de biosinteză sau inhibitori ai receptorului de androgen, tratamentul cu un agonist de GnRH poate fi continuat.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării ELIGARD 45 mg la copii cu vârsta de la 0 până la 18 ani nu au fost stabilite (vezi și pct. 4.3).

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

Mod de administrare

ELIGARD 45 mg trebuie preparat, reconstituit și administrat doar de către profesioniști din domeniul sănătății care sunt familiarizați cu aceste proceduri. Instrucțiunile de reconstituire și administrare trebuie urmate cu strictețe (vezi pct. 4.4 și 6.6). Dacă medicamentul nu este preparat corespunzător, el nu trebuie administrat.

Conținutul celor două seringi preumplute sterile trebuie amestecat imediat înaintea administrării de ELIGARD 45 mg sub formă de injecție subcutanată.

Pe baza datelor provenind de la animalele de experiență, injectarea accidentală intraarterială sau intravenoasă trebuie strict evitată.

Asemenea altor medicamente care se administrează prin injecție subcutanată, locul de injecție trebuie schimbat periodic.

4.3 Contraindicații

ELIGARD 45 mg este contraindicat la femei, copii și adolescenți.

Hipersensibilitate la acetat de leuprorelină, la alți agonști ai GnRH sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții care au fost orhiectomizați în prealabil (similar altor agonști ai GnRH, ELIGARD 45 mg nu scade valorile plasmatice de testosteron față de cele obținute după castrare chirurgicală).

Ca tratament unic al cancerului de prostată la pacienții cu compresie medulară sau în cazul metastazelor la nivelul măduvei spinării (vezi și pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reconstituire corectă: Au fost raportate cazuri de erori de manipulare, care pot apărea în timpul oricărei etape din procesul de preparare, și care ar putea duce la lipsă de eficacitate. Instrucțiunile de reconstituire și administrare trebuie urmate cu strictețe (vezi pct. 6.6). În cazurile de eroare de manipulare suspectată sau cunoscută, pacienții trebuie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.2).

Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT:

La pacienții cu prelungirea intervalului QT în antecedente sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5) medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu risc incluzând potențialul de apariție al torsadei vârfurilor înainte de începerea tratamentului cu ELIGARD 45 mg.

Bolile cardiovasculare: a fost raportat un risc crescut de infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă și de accident vascular cerebral în asociere cu utilizarea de agonști de GnRH la bărbați. Pe baza raportului cotelor, acest risc pare scăzut, și de aceea trebuie să fie evaluat cu atenție, împreună cu factorii de risc cardiovascular atunci când se stabilește un tratament pentru pacienții cu cancer de prostată. Pacienții care primesc agonști de GnRH trebuie monitorizați pentru semne și simptome sugestive de dezvoltare a bolilor cardiovasculare și gestionați în conformitate cu practica clinică curentă.

Creștere tranzitorie a testosteronului seric: similar altor agonști ai GnRH, acetatul de leuporelină determină o creștere tranzitorie a concentrației plasmatice de testosteron, dihidrotestosteron și fosfatază acidă în timpul primei săptămâni de tratament. Pacienții pot prezenta agravarea simptomatologiei sau apariția unor noi simptome, cum sunt dureri osoase, neuropatie, hematurie sau obstrucție vezicală sau ureterală (vezi pct. 4.8.). De obicei, aceste simptome se ameliorează la continuarea tratamentului.

Administrarea suplimentară a unui antiandrogen adecvat trebuie luată în considerare cu 3 zile înaintea începerii tratamentului cu acetat de leuporelină și continuată în timpul primelor două sau trei săptămâni de tratament. S-a raportat că aceasta previne efectele unei creșteri inițiale a concentrației plasmatice de testosteron.

După castrarea chirurgicală, administrarea de ELIGARD 45 mg nu a determinat scăderi suplimentare ale concentrației plasmatice de testosteron la pacienții de sex masculin.

Densitatea osoasă: scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații cărora li s-a efectuat orhiectomia și care au fost tratați cu un agonist de GnRH (vezi pct. 4.8).

Terapia antiandrogenică crește semnificativ riscul apariției fracturilor datorate osteoporozei. Există date limitate cu privire la această situație. Fracturile datorate osteoporozei au fost observate la 5% dintre pacienții care au urmat timp de 22 luni tratament farmacologic de restricție androgenică și la 4% dintre pacienții care au urmat 5 până la 10 ani același tratament. Riscul fracturilor datorate osteoporozei este în general mai mare decât riscul fracturilor patologice.

În afară de deficitul de testosteron de lungă durată, vârsta înaintată, fumatul și consumul băuturilor alcoolice, obezitatea și sedentarismul pot influența de asemenea dezvoltarea osteoporozei.

Apoplexie hipofizară: în timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de apoplexie hipofizară (sindrom clinic secundar infarctului hipofizar) după administrarea de agonști GnRH, majoritatea cazurilor apărând în interval de 2 săptămâni de la administrarea primei doze și câteva în primele ore de la administrare.

În aceste cazuri apoplexia hipofizară s-a manifestat prin cefalee cu debut brusc, vărsături, modificări de vedere, oftalmoplegie, alterarea statusului mintal și uneori colaps cardio-vascular. Este necesară intervenție medicală de urgență.

Hiperglicemie și diabet zaharat: au fost raportate hiperglicemie și un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat la bărbații care au urmat tratament cu agonști de GnRH. Hiperglicemia poate fi cauzată de apariția diabetului zaharat sau de un control glicemic insuficient la pacienții cu diabet zaharat. Se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei și/sau a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) la pacienții tratați cu un agonist de GnRH și de asemenea monitorizarea conform practicilor curente a tratamentului hiperglicemiei sau diabetului zaharat.

Convulsii: raportări post marketing de convulsii au fost observate la pacienți în tratament cu acetat de leuprorelină cu sau fără istoric de factori predispozanți. Convulsiile trebuie tratate în conformitate cu practica clinică curentă.

Alte reacții adverse: cazuri de obstrucție ureterală și compresie medulară, care pot contribui la paralizii cu sau fără complicații letale au fost raportate cu agoniști de GnRH. În cazul în care apare compresie medulară sau insuficiență renală, trebuie instituit tratamentul standard al acestor complicații. Pacienții cu metastaze vertebrale și/sau cerebrale, precum și pacienții cu obstrucție a tractului urinar trebuie monitorizați cu atenție în timpul primelor câteva săptămâni de terapie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice de interacțiune cu alte medicamente în cazul ELIGARD 45 mg. Nu au fost raportate cazuri de interacțiune cu alte medicamente în cazul acetatului de leuprorelină.

Deoarece terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a ELIGARD 45 mg cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor cum sunt medicamentele antiaritmice clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este cazul, deoarece ELIGARD 45 mg este contraindicat la femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele ELIGARD 45 mg asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Capacitatea de a conduce și manipula utilaje poate fi modificată datorită oboselii, amețelii și tulburărilor vizuale care pot fi reacțiile adverse ale tratamentului sau se pot datora afecțiunii de bază.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse apărute în cazul tratamentului cu ELIGARD 45 mg se datorează în principal acțiunii farmacologice a acetatului de leuprorelină și anume creșterilor și scăderilor concentrațiilor plasmaticice hormonale. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt: bufeuri, greață, stare generală de rău, oboseală și tranzitoriu iritație locală la locul injectării. La aproximativ 58% dintre pacienți apar bufeuri de intensitate ușoară sau moderată.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu ELIGARD 45 mg la pacienții cu carcinom avansat de prostată. Evenimentele adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), și foarte rare ($\geq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate din datele disponibile)

Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD	
Infecții și infestări	
frecvente	rinofaringite
mai puțin frecvente	infecții de tract urinar, infecții localizate ale pielii
Tulburări metabolice și de nutriție	
mai puțin frecvente	agravarea diabetului zaharat

<i>Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD</i>	
Tulburări psihice mai puțin frecvente	vise anormale, depresie, scăderea libidoului
Tulburări ale sistemului nervos mai puțin frecvente rare	amețeli, cefalee, hipoestezie , insomnie, modificări ale gustului și mirosului, vertij mișcări involuntare anormale
Tulburări cardiace cu frecvență necunoscută	prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare foarte frecvente mai puțin frecvente rare	bufeuri hipertensiune arterială, hipotensiune arterială sincopă, colaps
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale mai puțin frecvente cu frecvență necunoscută	rinoree, dispnee boală pulmonară interstițială
Tulburări gastro-intestinale frecvente mai puțin frecvente rare	greață, diaree, gastroenterite/colite constipație, xerostomie, dispepsie, vomă flatulență, eructații
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat foarte frecvente frecvente mai puțin frecvente rare	echimoze, eritem prurit, transpirații nocturne hipersudorație, transpirații reci alopecie, erupții cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv frecvente mai puțin frecvente	artralгии, dureri de membre, mialгии, frisoane severe, slăbiciune dureri de spate, crampe musculare
Tulburări renale și urinare frecvente mai puțin frecvente	urinări rare, dificultăți la urinare, disurie, nicturie, oligurie spasm vezical, hematurie, creșterea frecvenței urinare, retenție urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului frecvente mai puțin frecvente rare	sensibilitatea sânilor, atrofie testiculară, dureri testiculare, infertilitate, creșterea volumului sânilor, disfuncție erectilă, dimensiuni peniene redușe ginecomastie, impotență, afecțiuni testiculare mastodinie

Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
foarte frecvente	oboseală, senzație de arsură la locul injectării, parestezie la locul injectării stare generală de rău, senzație de durere la locul injectării, echimoză la locul injectării senzație de usturime la locul injectării
frecvente	
mai puțin frecvente	
rare foarte rare	
Tulburări hematologice și limfatice	
frecvente	modificări hematologice, anemie
Investigații diagnostice	
frecvente	creșterea valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, prelungirea timpului de coagulare creșterea valorilor sanguine ale alaninaminotransferazei, creșterea valorilor sanguine ale trigliceridelor, prelungirea timpului de protrombină, creșterea în greutate
mai puțin frecvente	

Alte reacții adverse care au fost raportate că au apărut în general la tratamentul cu acetat de leuporelină: edeme periferice, embolie pulmonară, palpitații, mialgie, alterarea sensibilității cutanate, hipotonie musculară, frisoane, erupții cutanate tranzitorii, amnezie și tulburări de vedere. A fost observată atrofie musculară la utilizarea pe termen lung a medicamentelor din aceasta clasă. Infarctizarea în cazul apoplexiei hipofizare pre-existente a fost raportată rar după administrarea de agonști de GnRH cu acțiune de lungă și scurtă durată. Au fost raportate cazuri rare de trombocitopenie și leucopenie. Au fost raportate modificări ale toleranței la glucoză.

După administrarea analogilor de agonști de GnRH au fost raportate convulsii (vezi pct. 4.4).

Evenimentele adverse locale raportate după injectarea de ELIGARD 45 mg sunt de același tip cu cele care apar la injectarea subcutanată de substanțe similare.

În general, aceste evenimente adverse locale care apar după injectarea subcutanată sunt de intensitate mică și sunt descrise ca fiind de scurtă durată.

După administrarea analogilor de agonști de GnRH au fost rar raportate reacții anafilactice/anafilactoidice.

Modificări ale densității osoase

Scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații care au făcut orhiectomie sau la bărbații care au fost tratați cu un analog de GnRH. Se poate anticipa că tratamentul pe termen lung cu acetat de leuporelină poate determina accentuarea semnelor de osteoporoză. Cu privire la creșterea riscului apariției fracturilor datorate osteoporozei (vezi pct. 4.4).

Exacerbarea semnelor și simptomelor bolii

Tratamentul cu acetat de leuporelină poate determina agravarea semnelor și simptomelor bolii în timpul primelor săptămâni de tratament. Dacă agravarea se referă la metastaze vertebrale și/sau obstrucție urinară sau hematurie, pot să apară probleme neurologice cum sunt: slăbiciune și/sau parestezia membrelor inferioare sau agravarea simptomatologiei urinare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărei detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

ELIGARD 45 mg nu are potențial de a dezvolta toxicomanie și dependență, iar administrarea deliberată a unui supradozaj este puțin probabilă. Nu s-au raportat cazuri de toxicomanie sau de supradozaj apărute în practica medicală curentă cu acetat de leuporelină, dar în cazul în care apare expunere excesivă la medicament, se recomandă monitorizarea pacientului și administrarea tratamentului adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină
codul ATC: L02AE02.

Acetatul de leuporelină este o nonapeptidă de sinteză agonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH), care atunci când este administrat continuu, inhibă secreția de gonadotropină hipofizară și determină supresia steroidogenezei testiculare la bărbați. Acest efect este reversibil odată cu întreruperea tratamentului. Agonistul are o potență crescută comparativ cu hormonul natural, iar timpul de revenire la normal a concentrațiilor sanguine de testosteron poate varia de la pacient la pacient.

Administrarea de acetat de leuporelină determină inițial o creștere a concentrațiilor plasmatice de hormon luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH), ducând la o creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatice de steroizi gonadali, testosteron și dihidrotestosteron la bărbați. Continuarea administrării de acetat de leuporelină determină scăderea concentrațiilor plasmatice de LH și FSH. La bărbați, testosteronul este scăzut sub valorile obținute prin castrare chirurgicală (≤ 50 ng/dl). Aceste scăderi apar între trei și patru săptămâni de la începerea tratamentului. Media concentrațiilor plasmatice de testosteron după 6 luni de tratament este de $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, comparabilă cu concentrațiile plasmatice care apar după efectuarea orhiectomiei bilaterale. Cu excepția unui caz, toți pacienții din studiul clinic pivot care au primit doza totală de 45 mg acetat de leuporelină au atins valorile de castrare după 4 săptămâni. La marea majoritate a pacienților concentrațiile plasmatice de testosteron au fost sub 20 ng/dl, deși beneficiul deplin al atingerii acestor valori scăzute nu a fost încă stabilit. Valorile PSA au scăzut cu 97% după 6 luni.

Studiile pe termen lung au arătat că, continuarea tratamentului menține concentrația plasmatică a testosteronului sub nivelul de castrare până la șapte ani și, probabil, pe durată nedeterminată.

Dimensiunea tumorii nu a fost măsurată direct în timpul programului de selectare clinică a pacienților, dar au fost apreciate indirect beneficii ale răspunsului tumoral observate prin reducerea cu 97% a valorilor PSA în cazul tratamentului cu ELIGARD 45 mg.

Într-un studiu clinic randomizat de fază III care a inclus 970 de pacienți cu cancer de prostată în stadiu local avansat (în principal T2c-T4 cu câțiva pacienți T1c până la T2b cu afectare ganglionară regională) dintre care 483 au fost alocați la supresia androgenică pe termen scurt (6 luni) în asociere cu radioterapia și 487 la tratamentul pe termen lung (3 ani), o analiză de non-inferioritate a comparat

tratamentul hormonal concomitent și adjuvant cu agoniști GnRH (triptorelină sau goserelină) pe termen scurt cu tratamentul pe termen lung. Mortalitatea globală pe o perioadă de 5 ani a fost 19,0% în grupul cu tratament pe termen scurt și respectiv 15,2%, în grupul cu tratament pe termen lung. Rata de risc observată de 1,42 cu o limită superioară unidirecțională de 1,79 pe ÎI 95,71% sau bidirecțională de 1,09 pe ÎI 95,71%; 1,85 ($p = 0,65$ pentru non-inferioritate), a demonstrat că asocierea radioterapiei cu 6 luni de terapie de privare androgenică duce la o rată de supraviețuire inferioară comparativ cu radioterapia asociată cu 3 ani de terapie de privare androgenică. Rata de supraviețuire globală la 5 ani de tratament pe termen lung și la tratament pe termen scurt arată o rată de supraviețuire de 84,8% și, respectiv, 81,0%. Calitatea vieții măsurată global utilizând QLQ-C30 nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri ($P = 0,37$). Rezultatele sunt dominate de populația de pacienți cu tumori în stadiu local avansat.

Dovada pentru indicația de cancer de prostată localizat cu risc crescut de progresie este bazată pe studiile publicate despre radioterapia asociată cu analogi GnRH, incluzând acetatul de leuprorelină. Au fost analizate datele clinice din cinci studii publicate (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 și D'Amico et al., JAMA, 2004) și toate au demonstrat un beneficiu pentru asocierea analogilor GnRH cu radioterapia. În studiile publicate, nu a fost posibilă diferențierea clară a respectivelor populații de studiu pentru indicațiile cancer de prostată local avansat și cancer de prostată localizat cu risc crescut.

Datele clinice au arătat că radioterapia urmată de 3 ani de terapie de privare androgenică este de preferat radioterapiei urmate de 6 luni de terapie de privare androgenică. Durata recomandată a terapiei de privare androgenică în ghidurile medicale pentru pacienții T3-T4 cărora li se administrează radioterapie este 2-3 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: la pacienții cu cancer de prostată în stadiu avansat, concentrațiile plasmatice maxime de acetat de leuprorelină după injecția inițială au atins 82 ng/ml în 4,4 ore (C_{max}) după injectare. După creșterea inițială apărută după fiecare injectare (faza de platou între ziua 3 și 168 după fiecare doză), concentrațiile serice rămân relativ constante (0,2-2 ng/ml). Nu există dovada acumulării în timpul repetării dozelor.

Distribuție: volumul de distribuție la starea de echilibru al acetatului de leuprorelină după administrarea în bolus intravenos la voluntari sănătoși de sex masculin a fost de 27 de litri. *In vitro* legarea de proteinele plasmatice umane a atins valori de la 43% la 49%.

Eliminare: la voluntarii sănătoși de sex masculin, după administrarea intravenoasă în bolus a 1 mg acetat de leuprorelină s-a calculat un clearance sistemic mediu de 8,34 l/oră, cu un timp înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 ore. Aceste rezultate se bazează pe un model bicompartimental.

Nu au fost efectuate studii cu privire la excreția ELIGARD 45 mg.

Nu au fost efectuate studii cu privire la metabolizarea ELIGARD 45 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice cu acetat de leuprorelină au arătat efecte asupra funcției de reproducere la ambele sexe, care erau de așteptat datorită proprietăților farmacologice cunoscute. Aceste efecte s-au demonstrat a fi reversibile după întreruperea tratamentului și după o perioadă corespunzătoare de regenerare. Acetatul de leuprorelină nu s-a dovedit a avea efecte teratogene. La iepuri s-a observat embriotoxicitate/letalitate, corespunzător cu efectele farmacologice ale acetatului de leuprorelină asupra funcției de reproducere.

Studiile de carcinogeneză au fost efectuate la șobolani și șoareci pe o perioadă de 24 de luni. La șobolani, a fost observată o creștere dependentă de doză a apoplexiei hipofizare după administrarea subcutanată a unor doze de la 0,6 la 4 mg/kg și zi. Aceste efecte nu au fost observate la șoareci.

Acetatul de leuprorelină și ELIGARD 7,5 mg administrat o dată pe lună nu au avut efecte mutagene într-un set de teste *in vivo* și *in vitro*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Solvent (seringa A):
Poli-(DL-lactidă-co-glicolidă) (85:15)
N-metilpirolidonă

Pulbere (seringa B): nu conține excipienți

6.2 Incompatibilități

Acetatul de leuprorelină din seringă B trebuie amestecat numai cu solventul din seringă A și nu trebuie amestecat cu alte medicamente

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După ce medicamentul este scos din frigider, el poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel mult 4 săptămâni.

După prima deschidere a casetei, pulberea și solventul pentru soluție injectabilă trebuie să fie reconstituite imediat și administrate pacientului.

După reconstituire: a se utiliza imediat deoarece vâscozitatea soluției crește în timp.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C), în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament trebuie să fie la temperatura camerei înainte de injectare. Scoateți din frigider cu aproximativ 30 de minute înainte de utilizare. După ce este în afara frigiderului acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel mult 4 săptămâni.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Două seringi preumplute, o seringă din copolimer olefin ciclic conținând pulbere (seringa B) și o seringă din polipropilenă conținând solvent (seringa A). Împreună, cele două seringi alcătuiesc un sistem de amestecare.

Seringa A are un piston cu un capăt din cauciuc termoplastice acoperit cu un capac din polietilenă sau din polipropilenă Luer Lock. Capacul vârfului seringii este din cauciuc bromobutolic și capetele celor două pistoane ale seringii B sunt din cauciuc clorobutolic.

Sunt disponibile următoarele dimensiuni ale ambalajului:

- Un ambalaj format dintr-un set de două casete termoformate, într-o cutie de carton. O casetă conține o seringă din polipropilenă, preumplută, seringă A, un piston cu tijă lungă pentru seringă B și un plic desicant. Cealaltă casetă conține o seringă din copolimer olefin ciclic, preumplută cu pulbere, seringă B, un ac steril de calibru 18 și un plic desicant.
- Un ambalaj conținând 2 seturi x 2 seringi preumplute (1 x seringă A; 1 x seringă B).

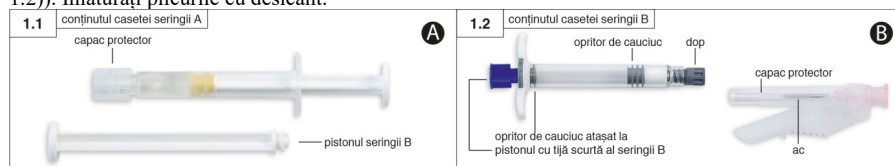
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

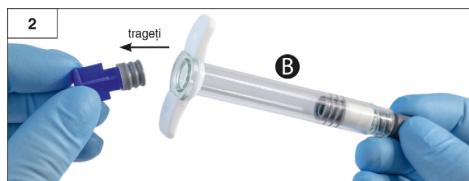
Medicamentul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei prin scoaterea din frigider cu aproximativ 30 de minute înainte de utilizare.

Întâi trebuie pregătit pacientul pentru administrarea injecției urmând ca apoi să se facă prepararea medicamentului conform instrucțiunilor de mai jos. Dacă medicamentul nu este preparat utilizând tehnica adecvată, el nu trebuie administrat deoarece lipsa de eficacitate clinică poate apărea ca urmare a reconstituirii incorecte a medicamentului.

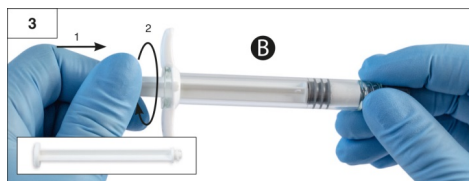
Etapa 1: Deschideți ambele casete (îndepărtați folia din colțul care prezintă o bulă) și răsturnați conținutul pe o suprafață curată (două sertare care conțin seringă A (Figura 1.1) și seringă B (Figura 1.2)). Înlăturați plicurile cu desicant.



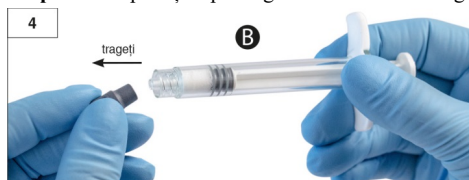
Etapa 2: Trageți fără să rotiți pistonul cu tijă scurtă colorat în albastru împreună cu opritorul gri din seringă B și îndepărtați-le (Figura 2). **Nu încercați să amestecați medicamentul dacă ambele opritoare sunt prezente în poziția inițială.**



Etapa 3: Înfiletați ușor pistonul cu tijă albă al seringii B în opritorul gri din seringă B (Figura 3).



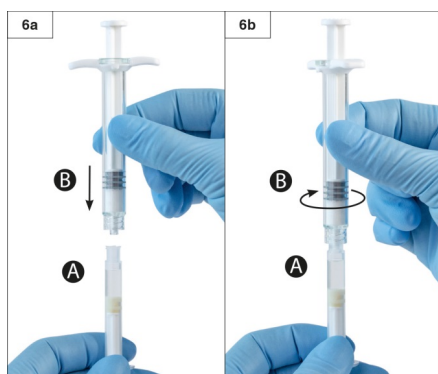
Etapa 4: Îndepărtați capacul gri de cauciuc al seringii B și lăsați seringă jos (Figura 4).



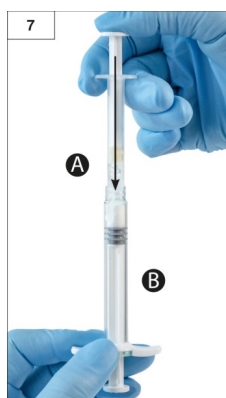
Etapa 5: Țineți seringă A în poziție verticală pentru a vă asigura că nu există scurgeri de lichid și răsucliiți în sens invers acelor de ceas capacul din plastic transparent al seringii A (Figura 5).



Etapa 6: Uniți cele două seringi prin împingerea și răsucirea seringii B în seringă A până se fixează. (Figura 6a și 6b). **Nu forțați.**



Etapa 7: Întoarceți invers unitatea formată și continuați să mențineți seringile în poziție verticală, cu seringă B aflată în poziția de jos în timp ce împingeți conținutul lichidian al seringii A în seringă B, care conține pulberea (acetat de leuprorelină) (Figura 7).

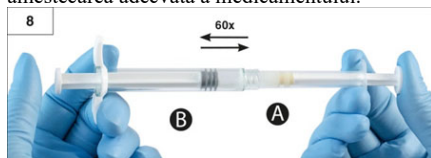


Etapa 8: Amestecați cu atenție produsul prin împingerea ușoară a conținutului ambelor seringi înainte și înapoi, între cele două seringi (de aproximativ 60 de ori în total, adică o durată aproximativ 60 de secunde) menținute în poziție orizontală pentru a obține o soluție omogenă, vâscoasă (Figura 8). Nu înclinați sistemul format de cele două seringi (rețineți că acest lucru ar putea determina scurgeri ale lichidului dacă ați înfiletat parțial seringile).

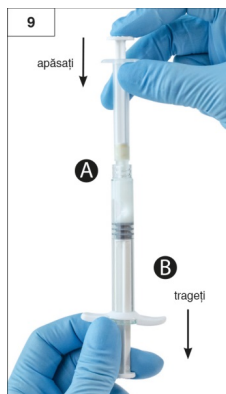
Atunci când amestecați cu atenție, soluția vâscoasă va avea o culoare de la alb la galben pal (inclusiv tonuri de alb până la galben pal).

Important: După amestecare, continuați imediat cu etapa următoare, deoarece medicamentul devine din ce în ce mai vâscos pe măsură ce trece timpul. Nu păstrați la frigider produsul obținut prin amestec.

Notă: Produsul trebuie amestecat așa cum este descris mai sus; simpla agitare NU va asigura amestecarea adecvată a medicamentului.

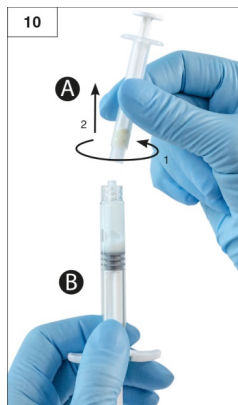


Etapa 9: Mențineți seringile în poziție verticală, cu seringă B în poziția de jos. Seringile trebuie să rămână cuplate în mod ferm. Extrageți întregul amestec în seringă B (seringa largă) prin împingerea pistonului seringii A în jos și retragerea ușoară a dispozitivului seringii B (Figura 9).



Etapa 10: Răsuciți seringă A în sens invers acelor de ceas în timp ce continuați să împingeți în jos pistonul seringii A (Figura 10). Asigurați-vă că nu există scurgeri ale medicamentului, deoarece, în acest caz, acul nu se va fixa în mod adecvat.

Notă: pot apărea câteva bule de aer mici sau o bulă mare de aer – acest lucru este acceptabil! **Vă rugăm nu încercați să scoateți bulele de aer din seringă B în acest moment deoarece se poate pierde produsul medicamentos!**



Etapa 11:

- Țineți seringă B în poziție verticală și țineți ferm pistonul alb pentru a nu exista pierderi de lichid.
- Desfaceți folia protectoare care acoperă ambalajul învelișului de protecție a acului și scoateți învelișul de protecție. Nu înlăturați sistemul de siguranță rabatabil.
- Fixați învelișul de protecție a acului la seringă B prin menținerea seringii în poziție răsucind ușor acul în sensul acelor de ceas aproximativ trei sferturi dintr-o rotație completă până la atașarea completă a acului (Figura 11).

Nu forțați, deoarece suportul acului se poate crăpa, ceea ce ar determina scurgerea produsului în timpul injecției.

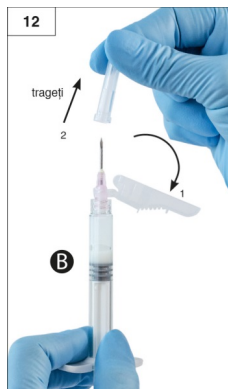
Produsul nu trebuie utilizat dacă suportul acului se crapă, este deteriorat sau prezintă urme de scurgeri. Acul deteriorat nu trebuie înlocuit și produsul nu trebuie injectat. Produsul complet trebuie aruncat în siguranță.

În cazul în care suportul acului se deteriorează, trebuie utilizat un alt produs nou.



Etapa 12: Rabatați sistemul de siguranță și scoateți învelișul de protecție a acului înainte de administrare. (Figura 12).

Important: Nu scoateți învelișul de protecție a acului înainte de efectuarea injecției.



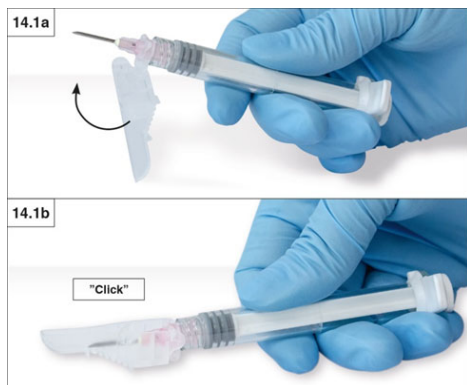
Etapa 13: Înainte de efectuarea injecției, scoateți toate bulele mari de aer din seringă B. Injectați subcutanat medicamentul, timp în care trebuie să mențineți sistemul de siguranță rabatat. Vă rugăm asigurați-vă că injectați întreaga cantitate de medicament din seringă B.

Etapa 14: După efectuarea injecției, blocați sistemul de protecție prin folosirea oricăreia dintre metodele de activare de mai jos.

1. Închiderea pe o suprafață netedă

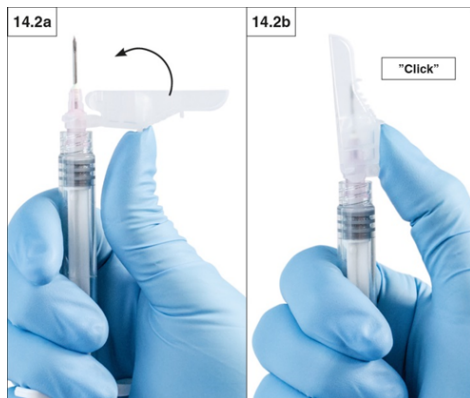
Apăsați sistemul de protecție, cu clapeta poziționată în jos, pe o suprafață plană (Figura 14.1a și b) pentru acoperirea acului și blocarea sistemului.

Verificați poziția “blocat” prin perceperea unei senzații tactile și a unui sunet (“clic”). În poziția “blocat” vârful acului va fi acoperit în întregime (Figura 14.1b).



2. Închiderea cu ajutorul policelui

Puneți policele pe sistemul de siguranță (Figura 14.2a), acoperiți vârful acului și blocați sistemul. Verificați poziția “blocat” prin perceperea unei senzații tactile și a unui sunet (“clic”). În poziția “blocat” vârful acului va fi acoperit în întregime (figura 14.2b).



Etapa 15: Din momentul în care sistemul de siguranță este blocat, aruncați acul și seringă în containerul pentru materiale ascuțite.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milano
Italia

Formatted: Highlight

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4208/2012/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Septembrie 2007
Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021