

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ELIGARD 22,5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka s práškem pro injekční roztok obsahuje 22,5 mg leuprorelinacetátu, což odpovídá 20,87 mg leuprorelinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek (stříkačka B):

Předplněná stříkačka obsahující bílý až téměř bílý prášek.

Rozpouštědlo (stříkačka A):

Předplněná stříkačka obsahující čirý, bezbarvý až bledě žlutý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ELIGARD 22,5 mg je indikován k léčbě pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty a k léčbě vysoce rizikového, lokalizovaného a lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty v kombinaci s radioterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí muži

ELIGARD 22,5 mg má být podáván pod dohledem lékaře s odbornými znalostmi potřebnými pro sledování odpovědi na léčbu.

ELIGARD 22,5 mg je podáván jako jednorázová podkožní injekce jednou za 3 měsíce. Injektovaný roztok vytvoří depo léčiva, které průběžně uvolňuje leuprorelin-acetát po dobu 3 měsíců.

Léčba pokročilého karcinomu prostaty přípravkem ELIGARD 22,5 mg je v zásadě dlouhodobá. Terapie se nemá přerušovat, dojde-li k remisi nebo zlepšení.

ELIGARD 22,5 mg má být používán jako neoadjuvantní nebo adjuvantní terapie v kombinaci s radioterapií u vysoce rizikového lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty.

Odezva na ELIGARD 22,5 mg se musí sledovat pomocí klinických parametrů a měření hladin prostatického specifického antigenu (PSA) v séru. Klinické studie ukázaly, že se hladina testosteronu u většiny nekastrovaných pacientů během prvních 3 dnů zvýšila a poté se během 3 – 4 týdnů snížila pod kastroční úroveň. Po dosažení této hladiny se kastroční úroveň udržovala po celou dobu trvání terapie (<1,0 % výkyvů v hladině testosteronu). Pokud není odezva pacienta zcela optimální, je vhodné ověřit, zda hladiny testosteronu v séru dosáhly kastroční úrovně a setrvávají na ní. Vzhledem k tomu, že v důsledku nesprávné přípravy, rekonstituce nebo podávání přípravku může dojít k nedostatečnému klinickému účinku, musí být v případě nesprávného zacházení nebo podezření na ně vyhodnoceny hladiny testosteronu (viz bod 4.4).

U pacientů s metastatickým kastročně resistantním karcinomem prostaty léčených agonisty GnRH, jako je leuporelin, u kterých nebyla provedena chirurgická kastrace a jsou způsobilí pro léčbu inhibitory androgenní biosyntézy nebo inhibitory androgenních receptorů, lze pokračovat v léčbě agonisty GnRH.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ELIGARD 22,5 mg u dětí ve věku 0 až 18 let nebyla stanovena (viz též bod 4.3).

Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly provedeny žádné klinické studie s pacienty s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Způsob podání

ELIGARD 22,5 mg musí být připravován, rekonstituován a podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou seznámeni s těmito postupy. Musí se přesně dodržovat návod na rekonstituci a podávání (viz body 4.4 a 6.6.). Pokud není přípravek připraven správně, nesmí být podán.

Obsah dvou předplněných sterilních injekčních stříkaček se musí smísit bezprostředně před subkutánní aplikací přípravku ELIGARD 22,5 mg.

Na základě údajů ze zkoušek na zvířatech je naprosto nezbytné se vyvarovat intraarteriální nebo intravenózní aplikace.

Stejně jako u jiných léčivých přípravků podávaných subkutánně má být místo vpichu pravidelně obměňováno.

4.3 Kontraindikace

ELIGARD 22,5 mg je kontraindikován u žen a pediatrických pacientů.

Hypersenzitivita na leuporelin-acetát, jiné agonisty GnRH nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů po orchiektomii (v případě chirurgické kastrace nemá ELIGARD 22,5 mg, stejně jako ostatní agonisté GnRH, za následek další snížení testosteronu v séru).

Podávání přípravku v monoterapii u pacientů s karcinomem prostaty a současně s kompresí míchy nebo prokázanými míšními metastázami (též viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Správná rekonstituce: Byly hlášeny případy chyb při zacházení s přípravkem, ke kterým může dojít během kteréhokoli kroku procesu přípravy a které by mohly potenciálně vést k nedostatečné účinnosti. Musí se přesně dodržovat návod na rekonstituci a podávání (viz bod 6.6). V případě podezření na chybu nebo

zjištění chyby při zacházení s přípravkem je třeba pacienty odpovídajícím způsobem monitorovat (viz bod 4.2).

Androgen deprivace: léčba může prodlužovat QT interval:

Před zahájením léčby přípravkem ELIGARD 22,5 mg má lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika *Torsade de pointes*, u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Kardiovaskulární onemocnění: V souvislosti s používáním agonistů GnRH u mužů bylo hlášeno zvýšené riziko vzniku infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti a cévní mozkové příhody. Na základě hlášené míry pravděpodobnosti se riziko zdá nízké a má být při stanovení léčby pacientů s karcinomem prostaty pečlivě vyhodnoceno společně s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Pacienti, kteří jsou léčeni agonisty GnRH, mají být monitorováni s ohledem na příznaky a známky rozvoje kardiovaskulárního onemocnění a léčeni podle současné klinické praxe.

Přechodné zvýšení hladiny testosteronu: Leuprorelin-acetát, stejně jako ostatní agonisté GnRH, způsobuje během prvních týdnů léčby přechodné zvýšení koncentrací testosteronu, dihydrotestosteronu a kyselých fosfatáz v séru. Pacienti mohou pozorovat zhoršení subjektivních příznaků nebo výskyt nových příznaků, včetně bolesti v kostech, neuropatie, hematurie nebo obstrukce močových cest nebo močového měchýře (viz bod 4.8). Tyto příznaky obvykle v průběhu terapie ustupují.

Je třeba zvážit doplňkové podání vhodného antiandrogenu, a to 3 dny před zahájením léčby leuprorelinem a dále v průběhu prvních 2 až 3 týdnů léčby. Bylo prokázáno, že toto opatření chrání před následky počátečního zvýšení sérové hladiny testosteronu.

Podávání přípravku ELIGARD 22,5 mg po chirurgické kastraci již nevede k dalšímu snížení hladin testosteronu v séru u mužů.

Denzita kostí: U mužů po kastraci nebo u mužů, kteří byli léčeni agonisty GnRH (viz bod 4.8), bylo v literatuře popsáno řídnutí kostí.

Terapie antiandrogeny významně zvyšuje riziko fraktur z důvodu osteoporózy. K tomuto problému existuje zatím málo informací. Fraktury z důvodu osteoporózy byly pozorovány u 5 % pacientů po 22 měsících farmakologické, androgen deprivace léčby a u 4 % pacientů po 5 až 10 letech této léčby. Riziko fraktur z důvodu osteoporózy je obecně vyšší než riziko patologických fraktur. Na rozvoji osteoporózy se kromě dlouhodobého deficitu testosteronu mohou podílet také vyšší věk, kouření a požívání alkoholických nápojů, obezita a nedostatek pohybu.

Hypofyzární apoplexie: Během postmarketingového sledování byly po podání GnRH agonistů zaznamenány vzácné případy hypofyzární apoplexie (klinický syndrom související s infarktem hypofýzy). Většina příznaků se objevila během 2 týdnů po podání první dávky, některé během první hodiny. V těchto případech se hypofyzární apoplexie projevila náhlou bolestí hlavy, zvracením, změnami vidění, oftalmoplegií, změnami psychického stavu a někdy kardiovaskulárním kolapsem. Stav vyžaduje okamžitý lékařský zásah.

Metabolické změny: Hyperglykemie a zvýšené riziko vzniku diabetu byly hlášeny u mužů, kterým jsou podávány agonisté GnRH. Hyperglykemie může znamenat rozvoj diabetu mellitu nebo zhoršení kontroly glykemie u pacientů s diabetem. U pacientů, kterým jsou pravidelně podávány agonisté GnRH, mají být pravidelně měřeny hladiny glukózy a/nebo glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) v krvi a má se postupovat podle současné praxe při léčbě hyperglykemie nebo diabetu. Metabolické změny související s agonisty GnRH mohou také zahrnovat steatózu jater.

Křeče: Výskyt křečí byl pozorován z postmarketingových hlášení u pacientů léčených leuprolerin-acetátem a u kterých se v minulosti vyskytovaly i nevyskytovaly predispoziční faktory. Při výskytu křečí je třeba se řídit relevantními doporučeními současné klinické praxe.

Idiopatická intrakraniální hypertenze: U pacientů, kterým byl podáván leuprorelín, byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienty je třeba upozornit na známky a příznaky idiopatické intrakraniální hypertenze, mimo jiné silnou nebo recidivující bolest hlavy, poruchy vidění a tinitus. Dojde-li k výskytu idiopatické intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení leuprorelínu.

Závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reactions, SCAR): V souvislosti s léčbou leuprorelínem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování tohoto přípravku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a musí být pečlivě sledováni. Objeví-li se známky a příznaky poukazující na tyto reakce, je třeba leuprorelín okamžitě vysadit a (dle potřeby) zvážit jinou možnou léčbu.

Ostatní příhody: Při podávání agonistů GnRH byly hlášeny případy obstrukce močových cest a komprese míchy, které se mohou podílet na paralýze s fatálními komplikacemi nebo bez nich. Pokud dojde ke vzniku komprese míchy nebo poruchy funkce ledvin, je nutno zahájit standardní léčbu těchto komplikací. Pacienti s vertebálními nebo mozkovými metastázami a pacienti s obstrukcí močových cest musí být během prvních týdnů léčby pozorně sledováni.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro ELIGARD 22,5 mg nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie lékových interakcí. Nejsou rovněž k dispozici žádné zprávy o jakýchkoli interakcích leuprorelín-acetátu s jinými léčivými přípravky.

Protože androgen deprivační léčba může prodlužovat QT interval, má být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem ELIGARD 22,5 mg s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat *Torsade de pointes*, jako antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Neuplatňuje se vzhledem k tomu, že ELIGARD 22,5 mg je u žen kontraindikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků přípravku ELIGARD 22,5 mg na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Schopnost řídit a obsluhovat stroje může být ovlivněna v důsledku únavy, závratí a poruch vidění jako možných nežádoucích účinků léčby nebo projevů základního onemocnění.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pozorované u přípravku ELIGARD 22,5 mg se týkají zejména specifické farmakologické aktivity leuprorelín-acetátu, jmenovitě zvyšování a snižování hladin určitých hormonů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou návaly horka, nauzea, malátnost a únava a přechodné místní podráždění v místě vpichu. Mírné nebo středně silné návaly horka se vyskytují u 58 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny během klinických studií s přípravkem ELIGARD 22,5 mg u pacientů s pokročilým karcinomem prostaty. Tyto nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle četnosti výskytu jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky v klinických studiích s přípravkem ELIGARD	
Infekce a infestace časté méně časté	nazofaryngitida infekce močových cest, lokální kožní infekce
Poruchy metabolismu a výživy méně časté	zhoršení diabetes mellitus
Psychiatrické poruchy méně časté	neobvyklé sny, deprese, snížení libida
Poruchy nervového systému méně časté vzácné není známo	závratě, bolest hlavy, hypestezie, nespavost, poruchy chuti a čichu, vertigo abnormální bezděnné pohyby idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy není známo	prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy velmi časté méně časté vzácné	návaly horka hypertenze, hypotenze synkopa, kolaps
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy méně časté není známo	výtok z nosu, dušnost intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy časté méně časté vzácné	nauzea, průjem, gastroenteritida/kolitida zácpa, sucho v ústech, dyspepsie, zvracení nadýmání, říhání
Poruchy kůže a podkožní tkáně velmi časté časté méně časté vzácné není známo	ekchymózy, erytém pruritus, noční pocení lepkavost kůže, nadměrné pocení alopecie, kožní výsevy Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN) (viz bod 4.4) Toxická kožní erupce Erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně časté méně časté	artralgie, bolest končetin, myalgie, třesavky, slabost bolest zad, svalové křeče
Poruchy ledvin a močových cest časté méně časté	snížená frekvence močení, obtíže při močení, dysurie, nykturie, oligurie spasmus měchýře, hematurie, časté nucení na močení, retence moči

Tabulka 1: Nežádoucí účinky v klinických studiích s přípravkem ELIGARD	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
časté	zvýšená citlivost prsů, atrofie varlat, bolest varlat, neplodnost, hypertrofie prsů, erektilní dysfunkce, zmenšení velikosti penisu
méně časté	gynekomastie, impotence, poruchy varlat
vzácné	bolest prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
velmi časté	únava, pálení a mravenčení v místě vpichu
časté	malátnost, bolest a zhmožděnin v místě vpichu, štípání v místě vpichu
méně časté	svědění místa vpichu, indurace místa vpichu, netečnost, bolest, pyrexie
vzácné	ulcerace místa vpichu
velmi vzácné	nekróza místa vpichu
Poruchy krve a lymfatického systému	
časté	hematologické změny, anemie
Vyšetření	
časté	zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi, prodloužený čas koagulace
méně časté	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšená hladina triglyceridů v krvi, prodloužený protrombinový čas, zvýšení tělesné hmotnosti

K dalším nežádoucím účinkům všeobecně hlášeným při terapii leuprorelin-acetátem patří periferní otok, plicní embolie, palpitace, myalgie, svalová slabost, změny kožního cití, zimnice, vyrážka, amnézie a poruchy vidění. U dlouhodobého užívání přípravků této skupiny byla pozorována muskulární atrofie. Po podání krátkodobě i dlouhodobě působících agonistů GnRH byl vzácně zaznamenán infarkt v místě hypofyzární apoplexie. Vzácně byly hlášeny případy trombocytopenie a leukopenie. Byly popsány změny glukózové tolerance.

Po podání analogů agonistů GnRH byly hlášeny křeče (viz bod 4.4).

Lokální nežádoucí příhody po injekci přípravku ELIGARD 22,5 mg jsou podobné lokálním nežádoucím příhodám vyskytujícím se u podobných subkutánně podávaných přípravků.

Obecně lze říci, že tyto lokální nežádoucí účinky vzniklé po podkožní injekci jsou mírné a mají krátké trvání.

Anafylaktické/anafylaktoidní reakce byly hlášeny vzácně po podání analogů agonistů GnRH.

Změny v hustotě kostí

O snížené hustotě kostí bylo v lékařské literatuře referováno v případě mužů, kteří podstoupili kastraci nebo byli léčeni analogy GnRH. Lze předpokládat, že dlouhodobá léčba leuprorelinem může vykazovat nárůst příznaků osteoporózy. Podrobnosti ke zvýšenému riziku zlomenin z osteoporózy (viz bod 4.4).

Zhoršení příznaků a projevů onemocnění

Léčba leuprorelin-acetátem může způsobit zhoršení příznaků a projevů onemocnění během prvních několika týdnů. Pokud dojde ke zhoršení podmínek jako např. vertebrálních metastáz a/nebo obstrukce močových cest nebo hematurie, mohou nastat neurologické obtíže, jako je slabost a/nebo parestezie dolních končetin nebo zhoršení příznaků týkajících se močových cest.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

ELIGARD 22,5 mg nemá potenciál k abúzu a náhodné předávkování je nepravděpodobné. V klinické praxi nebyly zaznamenány žádné případy abúzu nebo předávkování leuprorelin-acetátem. Pokud k nadměrné expozici přípravku dojde, doporučuje se sledování pacienta a podpůrná symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analogy gonadotropin-releasing hormonu

ATC kód: L02A E02

Leuprorelin-acetát je syntetický nonapeptidový agonista přirozeně se vyskytujícího gonadoliberinu (GnRH), který, pokud se podává trvale, inhibuje hypofyzární sekreci gonadotropinu a potlačuje tvorbu steroidů ve varlatech u mužů. Tento účinek je po přerušení terapie reverzibilní. Agonista je nicméně účinnější než přirozený hormon a doba do návratu hladiny testosteronu na původní hodnotu se může u jednotlivých pacientů lišit.

Podávání leuprorelin-acetátu má za následek počáteční zvýšení hladin cirkulujícího luteinizačního hormonu (LH) a folikulostimulačního hormonu (FSH), což vede k přechodnému zvýšení hladin gonadálních steroidů, testosteronu a dihydrotestosteronu u mužů. Trvalé podávání leuprorelin-acetátu vede ke snížení hladin LH a FSH. U mužů se hladina testosteronu snižuje pod úroveň kastrčního prahu (≤ 50 ng/dl). K těmto poklesům dochází během tří až pěti týdnů po zahájení léčby. Průměrné hladiny testosteronu po šesti měsících jsou $10,1 (\pm 0,7)$ ng/dl, což je srovnatelné s hladinami po oboustranné kastraci. Všichni pacienti, kteří v pivotalní klinické studii dostávali plnou dávku 22,5 mg leuproreluinu, dosáhli kastrčních hladin do 5 týdnů; 99 % do 28. dne. U velké většiny pacientů byly pozorovány hodnoty testosteronu pod 20 ng/dl, ačkoliv plný pozitivní dopad těchto nízkých hladin se ještě neprojevil. Hladiny PSA po šesti měsících poklesly o 98 %.

Dlouhodobé studie ukázaly, že pokračování terapie udržuje hladinu testosteronu pod kastrčním prahem po dobu až sedmi let a pravděpodobně již navždy.

V průběhu klinického zkoušení nebyla přímo měřena velikost tumoru, při léčbě přípravkem ELIGARD 22,5 mg však byla pozorována příznivá odezva ve smyslu snížení průměrné hladiny PSA o 98 %.

Ve fázi III randomizované klinické studie, které se zúčastnilo 970 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (hlavně pacienti T2c-T4 a někteří T1c až T2b s onemocněním regionálních lymfatických uzlin), ze kterých bylo 483 zařazeno do skupiny s krátkodobou androgenní supresí (6 měsíců) v kombinaci s radioterapií a 487 do skupiny s dlouhodobou terapií (3 roky), byla při non-inferiorní analýze porovnávána krátkodobá a dlouhodobá konkomitantní a adjuvantní hormonální léčba GnRH agonisty (triptorelinem nebo goserelinem). Celková 5letá mortalita byla 19% ve skupině

s krátkodobou léčbou a 15,2% s dlouhodobou léčbou. Zaznamenaný poměr rizik 1,42 s horním jednostranným 95,71% CI 1,79 nebo dvoustranným 95,71% CI 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ pro průkaz non-inferiority) demonstruje, že kombinace radioterapie s 6měsíční androgen deprivační terapií vede k horšímu přežití ve srovnání s radioterapií spolu s 3letou androgen deprivační terapií. Celkové 5leté přežití ve skupině s dlouhodobou a krátkodobou léčbou dosahuje 84,8 % a 81,0 %. Celková kvalita života při použití QLQ-C30 se statisticky významně neliší mezi těmito dvěma skupinami ($P=0,37$). Ve výsledcích převládají data populace pacientů s lokálně pokročilým nádorem.

Důkazy pro indikaci vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty vycházejí z publikovaných studií radioterapie v kombinaci s analogy GnRH, včetně leuprorelinu-acetátu. Byla analyzována data z pěti publikovaných klinických studií (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, a D'Amico et al., JAMA, 2004), která všechna demonstrují přínos kombinace analogů GnRH s radioterapií. Jednoznačné rozlišení cílové populace pro indikaci lokálně pokročilého karcinomu prostaty a vysoce rizikového lokalizovaného karcinomu prostaty nebylo v publikovaných studiích možné.

Klinická data ukazují, že radioterapie s následnou 3letou androgen deprivační léčbou je vhodnější než radioterapie s následnou 6měsíční androgen deprivační terapií. Doporučená délka androgen deprivační terapie v léčebných doporučeních pro pacienty klinického stadia T3 – T4, kteří podstupují radioterapii, je 2 – 3 roky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: U pacientů s pokročilým karcinomem prostaty po počáteční injekci prudce vzrostou průměrné koncentrace leuprorelinu v séru na 127 ng/ml 4,6 hod (C_{max}) po injekci. Po počátečním zvýšení koncentrace v séru po každé injekci (fáze plató 3 – 84 dnů po každé dávce) zůstávají koncentrace v séru relativně konstantní (0,2 – 2 ng/ml). Neexistují žádné známky akumulace po opakovaném podávání.

Distribuce: Střední ustálený distribuční objem leuprorelinu po podání intravenózního bolusu zdravým mužským dobrovolníkům byl 27 litrů. Míra vazby na lidské plazmatické proteiny *in vitro* se pohybovala od 43 % do 49 %.

Eliminace: U zdravých mužských dobrovolníků vykázal 1 mg leuprorelinu-acetátu podaný jako intravenózní bolus střední systémovou clearance 8,34 l/h, s poločasem eliminace zhruba 3 hodiny (na základě dvojkompartimentového modelu).

S přípravkem ELIGARD 22,5 mg nebyly provedeny žádné studie exkrece.

S přípravkem ELIGARD 22,5 mg nebyly provedeny žádné studie metabolisme.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky na reprodukční systém, které byly odhaleny v preklinických studiích s leuprorelin-acetátem prováděných na obou pohlavích, odpovídaly známým farmakologickým vlastnostem této látky. Tyto účinky se ukázaly být reverzibilní po vysazení léčby a příslušném období regenerace. Leuprorelin-acetát nevykazoval teratogenitu. U králíků byla pozorována embryotoxicita/letalita v souladu s farmakologickými účinky leuprorelinu-acetátu na reprodukční systém.

Studie kancerogenity v délce 24 měsíců byly provedeny na potkanech a myších. Po podkožním podání bylo u potkanů pozorováno na dávkách závislé zvýšení frekvence apoplexií hypofýzy, a to při dávkách 0,6 až 4 mg/kg/den. Žádný takový účinek nebyl pozorován u myší.

V sérii *in vitro* a *in vivo* zkoušek nebyl leuprorelin-acetát ani odpovídající přípravek ELIGARD 7,5 mg (s uvolňováním po dobu 1 měsíce) mutagenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rozpouštědlo (injekční stříkačka A): polyglaktin (3:1), methylpyrrolidon

Prášek (injekční stříkačka B): žádné

6.2 Inkompatibility

Leuporelin obsažený v injekční stříkačce B může být smísen pouze s rozpouštědlem v injekční stříkačce A a nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Jakmile byl přípravek vyjmut mimo chladničku, smí být uchováván v původním obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu čtyř týdnů.

Po prvním otevření vaničky musí být prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok okamžitě smíseny a podány pacientovi.

Po rekonstituci ihned aplikujte, protože s přibývajícím časem se zvyšuje viskozita roztoku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Přípravek musí mít před podáním pokojovou teplotu. Vyjměte přípravek z chladničky přibližně 30 minut před podáním. Jakmile je přípravek mimo chladničku, smí být uchováván v původním obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) maximálně po dobu čtyř týdnů.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předem spojený injekční systém skládající se z:

- předplněné stříkačky vyrobené z cykloolefinového kopolymeru obsahující prášek (stříkačka B)
- předplněné stříkačky vyrobené z polypropylenu obsahující rozpouštědlo (stříkačka A)
- konektoru s aretačním tlačítkem pro stříkačku A a B

Injekční stříkačka A má zakončení pístu z termoplastické pryže. Píst injekční stříkačky B je vyroben z chlorbutylové pryže.

Přípravek je dostupný v následujících velikostech balení:

- Souprava obsahující zatavenou vaničku a sterilní jehlu velikosti 20G v papírové krabici. Vanička obsahuje předem spojený injekční systém a sáček s vysoušečem.
- Sada obsahující soupravy sestávající ze 2 předem připojených injekčních systémů.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nechte přípravek ohřát na pokojovou teplotu, vyjměte přípravek z chladničky přibližně 30 minut před podáním.

Nejdříve připravte na aplikaci pacienta, potom si připravte podle následujících pokynů přípravek. Pokud není přípravek připraven správně podle pokynů pro přípravu, nesmí být podáván, protože v důsledku nesprávné rekonstituce přípravku může dojít k nedostatečnému klinickému účinku.

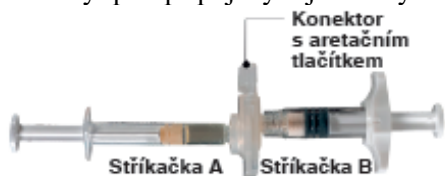
Krok 1: Na čisté podložce otevřete vaničku odtržením fólie z rohu, abyste vyňali obsah. Sáček s vysoušedlem zlikvidujte.

Vyjměte předem připojený injekční systém (obrázek 1.1) z vaničky. Otevřete bezpečnostní obal jehly (obrázek 1.2) odlepením papírového štítku.

Poznámka: Stříkačka A a stříkačka B by ještě neměly být zarovnány.

Obr. 1.1

Obsah vaničky: předpřipojený injekční systém



Obr. 1.2

Pod vaničkou: bezpečnostní jehla a uzávěr

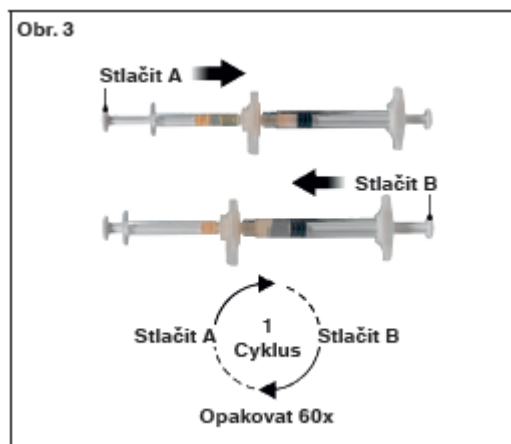


Krok 2: Uchopte aretační tlačítko na konektoru ukazováčkem a palcem a stiskněte (obrázek 2), dokud neuslyšíte cvaknutí. Obě stříkačky budou zarovnány. Neohýbejte systém stříkaček (vezměte prosím na vědomí, že to může způsobit únik obsahu, protože můžete stříkačky částečně odšroubovat).

Obr. 2



Krok 3: Držte stříkačky ve vodorovné poloze a přemístěte tekutý obsah ze stříkačky A do prášku leuprorelin acetát obsaženého ve stříkačce B. Jemným přetlačováním obsahu tam a zpět mezi stříkačkami ve vodorovné poloze přípravek důkladně promíchejte, celkem 60krát (cyklus je jedno stisknutí pístu pro stříkačku A a jedno stisknutí pístu pro stříkačku B), aby se získal homogenní, viskózní roztok (obrázek 3). Spojené stříkačky neohýbejte (mohlo by dojít k částečnému uvolnění závitu mezi stříkačkami a následnému úniku kapaliny).

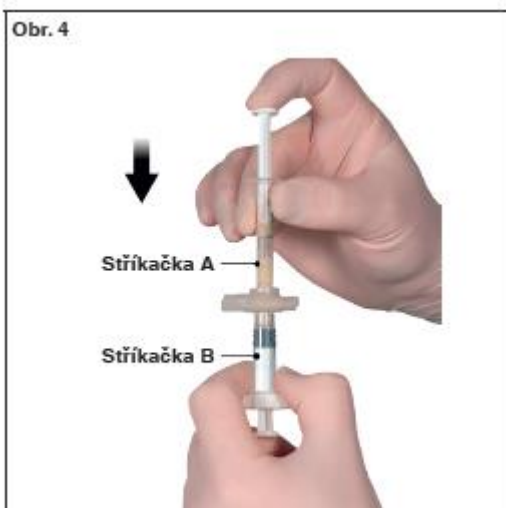


Po důkladném promíchání se bude barva vzniklého viskózního roztoku pohybovat na škále od bezbarvé přes bílou až po světle hnědou (může se vyskytnout bílé až světle žluté stínování).

Důležité: po promíchání přejděte okamžitě k dalšímu kroku, jelikož viskozita roztoku se s časem zvyšuje. Smíchaný přípravek chraňte před chladem.

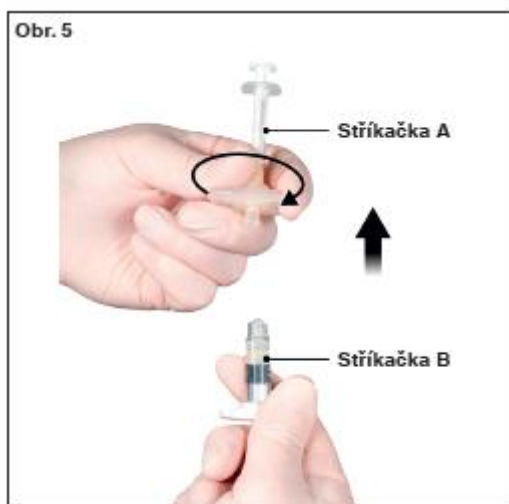
Upozornění: promíchání přípravku musí být provedeno dle popisu, třepáním požadovaného stupně promíchání NEDOSÁHNETE.

Krok 4: Po smíchání držte stříkačky ve svislé poloze, se stříkačkou B dole. Stříkačky mají být stále bezpečně spojené. Stlačením pístu stříkačky A a lehkým povytažením pístu stříkačky B natáhněte celý objem smíchaného přípravku do stříkačky B (krátká široká stříkačka) (obrázek 4).



Krok 5: Při zajišťování pístu stříkačky A (zcela zatlačeného dolů, držte konektor a odšroubujte jej od stříkačky B. Stříkačka A zůstane připojena ke konektoru (obrázek 5). Zajistěte, aby nedošlo k úniku přípravku ze stříkačky. Nebylo by pak možné řádně upevnit injekční jehlu.

Upozornění: není na závadu, pokud ve směsi zůstane jedna velká nebo několik malých vzduchových bublin. **Nesnažte se v tomto stádiu vzduchové bubliny ze stříkačky B odstranit, mohlo by to vést ke ztrátám přípravku!**



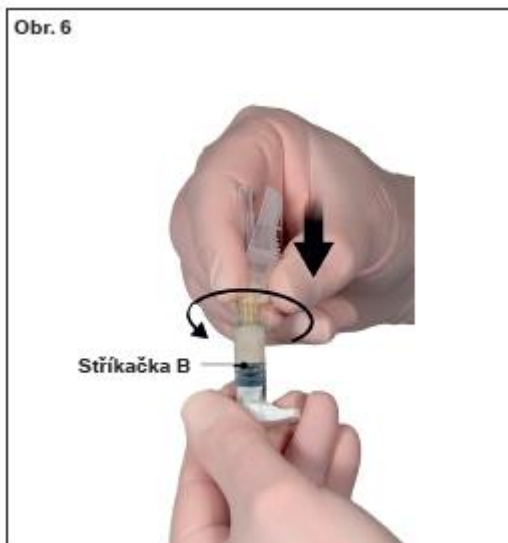
Krok 6:

- Držte stříkačku B ve svislé poloze a zároveň přidržujte bílý píst, abyste zabránili ztrátě přípravku.
- Připevněte bezpečnostní jehlu ke stříkačce B tak, že budete držet stříkačku a jehlu na ni našroubujete jemným otáčením po směru hodinových ručiček asi o tři čtvrtě otáčky až do polohy, kdy jehla na stříkačku dosedne (obrázek 6).

Neutahujte více, než je nutné, protože to může způsobit prasknutí konektoru jehly, následkem čehož by došlo k úniku přípravku při aplikaci injekce. Bezpečnostní kryt se může také poškodit, pokud je jehla zašroubována příliš velkou silou.

Pokud konektor jehly praskne, jeví známky poškození nebo z něj uniká tekutina, přípravek nepoužívejte. Poškozená jehla nemá být nahrazována/vyměněna a přípravek nemá být injektován. V tomto případě celý přípravek musí být bezpečně zlikvidován.

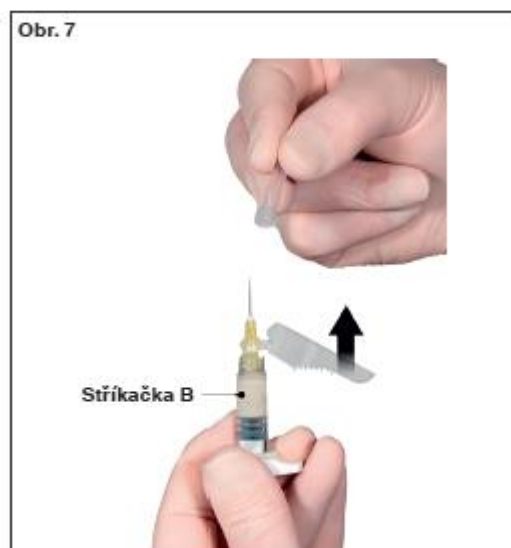
V případě poškození konektoru jehly je nutné použít nový, náhradní přípravek.




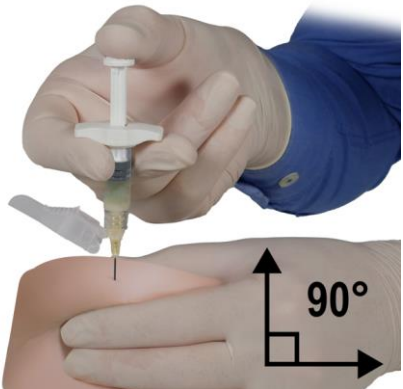
Krok 7: Odstraňte bezpečnostní chránič z jehly a těsně před vlastní aplikací sejměte z jehly ochrannou krytku (obrázek 7).

Důležité: Před aplikací nemanipulujte s bezpečnostním mechanismem jehly.

Pokud se zdá, že je jehla poškozená nebo netěsná, produkt NEPOUŽÍVEJTE. Poškozená jehla se NESMÍ vyměňovat a přípravek NESMÍ být aplikován. V případě poškození jehly použijte jinou sadu ELIGARD.



Krok 8: Před aplikací odstraňte ze stříkačky B větší vzduchové bublinky. Aplikujte přípravek subkutánně, přičemž bezpečnostní chránič udržujte mimo jehlu.

<p>Proces podání:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vyberte místo vpichu na břicho, horní části hýždí nebo jiné místo s dostatečným množstvím podkožní tkáně, které nemá nadměrný pigment, uzliny, léze nebo ochlupení a nebylo v poslední době použito. • Očistěte místo vpichu tampónem napuštěným alkoholem (není přiložen). • Palcem a ukazováčkem uchopte kůži kolem místa vpichu a zmáčknete ji. 	<p>Obr.8</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Pomocí dominantní ruky zapíchněte jehlu rychle pod úhlem 90° k povrchu kůže. Hloubka průniku bude záviset na množství a plnosti podkožní tkáně a délce jehly. Po zavedení jehly uvolněte kůži. • Pomalým, stálým tlakem tlačte na píst, dokud se injekční stříkačka nevyprázdní. Před odstraněním jehly se prosím ujistěte, že bylo vstříknuto celé množství přípravku v injekční stříkačce B • Rychle vytáhněte jehlu pod stejným úhlem 90°, jaký byl použit pro zavedení, přičemž udržujte tlak na píst. 	

Krok 9: Po aplikaci injekce zaklapněte bezpečnostní chránič pomocí některé z níže uvedených aktivačních metod.

1. Uzavření na rovném povrchu

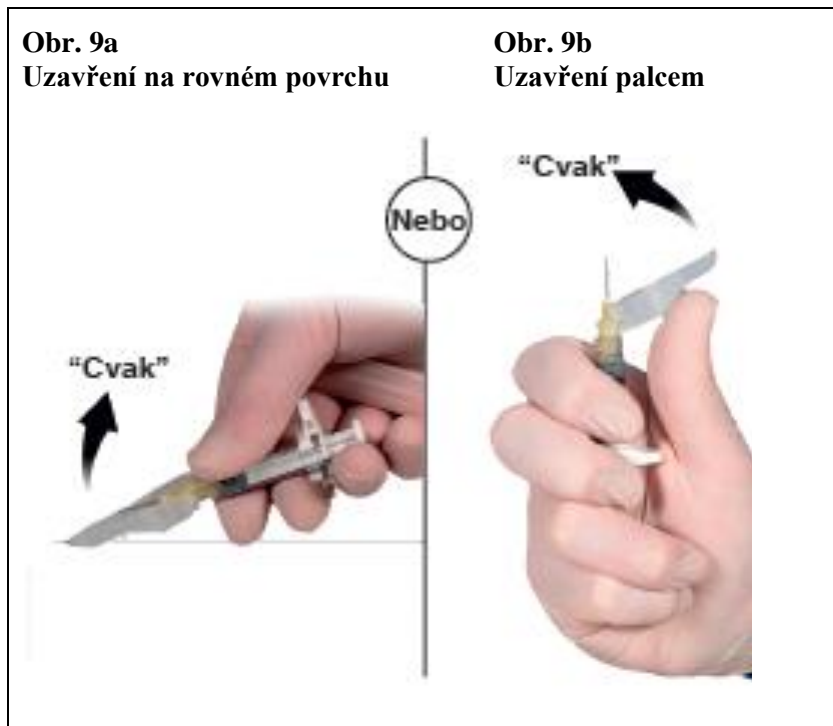
Stlačte bezpečnostní chránič orientovaný tak, aby strana s páčkou směřovala dolů, proti rovnému povrchu (obrázky 9a). Jehla se zakryje a chránič se uzamkne.

Při přechodu do uzamčené polohy musíte slyšet a cítit cvaknutí. V uzamčené poloze je celý hrot jehly zakrytý.

2. Uzavření palcem

Přiložte palec na bezpečnostní chránič (obrázek 9b), zakryjte hrot jehly a zaklapněte chránič.

Při přechodu do uzamčené polohy musíte slyšet a cítit cvaknutí. V uzamčené poloze je celý hrot jehly zakrytý.



Jakmile je bezpečnostní chránič uzamčen, okamžitě jehlu i stříkačku vyhod'te do nádoby schválené pro likvidaci ostrých předmětů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Herbacos Recordati s.r.o.
generála Svobody 335
Rosice, 533 51 Pardubice
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/078/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. března 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 13. dubna 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2025