

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

ELIGARD 45 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga s praškom za raztopino za injiciranje vsebuje 45 mg levprorelinijevega acetata, kar ustreza 41,7 mg levprorelina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

prašek (brizga B)  
napolnjena brizga z belim do skoraj belim praškom

vehikel (brizga A)  
napolnjena brizga z bistro, brezbarvno do blede rumeno raztopino

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ELIGARD 45 mg se uporablja za zdravljenje raka prostate v razvitem stadiju, ki se odziva na hormonsko zdravljenje in za zdravljenje visoko tveganega lokaliziranega in lokalno napredovalnega hormonsko odzivnega raka prostate v kombinaciji z radioterapijo.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli moški*

Zdravilo ELIGARD 45 mg je treba dajati po navodilu zdravnika, ki ima primerne izkušnje s spremljanjem odziva na zdravljenje.

Zdravilo ELIGARD 45 mg se injicira kot enkratna subkutana injekcija vsakih šest mesecev. Injicirana raztopina tvori primeren depo zdravila in zagotavlja stalno sproščanje levprorelinijevega acetata v času šest mesecev.

Praviloma je za zdravljenje raka prostate v razvitem stadiju z zdravilom ELIGARD 45 mg potrebno dolgotrajno zdravljenje, ki se ne sme prekiniti, ko simptomi izginejo ali se izboljšajo.

Zdravilo ELIGARD 45 mg se pri visoko tveganem lokaliziranem in lokalno napredovalnem raku prostate, v kombinaciji z radioterapijo lahko uporablja kot neodajuvantna ali adjuvantna terapija.

Odziv na zdravljenje z zdravilom ELIGARD 45 mg je treba nadzorovati s kliničnimi pokazatelji in z merjenjem krvnih koncentracij prostatičnega specifičnega antigena (PSA). Klinične študije so pokazale, da so se v prvih 3 dneh zdravljenja pri večini bolnikov, katerim niso kirurško odstranili testisov, koncentracije testosterona zvečale, potem pa so se v 3 do 4 tednih zmanjšale pod koncentracije, potrebne za medicinsko kastracijo. Ko so bile koncentracije za kastracijo dosežene, so se vzdrževale, dokler je trajalo zdravljenje (< 1 % porast testosterona). Če se zdi, da bolnikov odziv ni najboljši, je potrebno preveriti, ali so koncentracije testosterona v serumu dosegle kastracijske ravni ali ne. Do pomanjkanja učinkovitosti lahko pride tudi zaradi nepravilne priprave, rekonstitucije ali dajanja zdravila, zato je v primeru suma ali nepravilnega ravnanja z zdravilom potrebno ovrednotiti koncentracijo testosterona (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate, ki niso kirurško kastrirani, in ki so zdravljeni z agonisti GnRH, kot je levprorelin, ter so primerni za zdravljenje z zaviralci biosinteze androgena ali zaviralci androgenskih receptorjev, se zdravljenje z agonisti GnRH lahko nadaljuje.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila ELIGARD 45 mg pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani (glejte tudi poglavje 4.3).

#### *Posebne skupine bolnikov*

Klinične študije pri bolnikih z jetrno ali ledvično okvaro niso bile izvedene.

#### Način uporabe

Zdravilo ELIGARD 45 mg mora pripraviti, rekonstituirati in dati zdravstveni delavec, ki je seznanjen z navedenimi postopki. Navodilom glede rekonstitucije in dajanja je treba natančno slediti (glejte poglavji 4.4 in 6.6). Če zdravilo ni ustrezno pripravljeno, se ga ne sme uporabiti.

Vsebini obeh sterilnih napolnjenih injekcijskih brizg je treba zmešati neposredno pred injiciranjem subkutane injekcije zdravila ELIGARD 45 mg.

Na podlagi podatkov iz poskusov na živalih se je treba intraarterialnemu ali intravenskemu injiciranju strogo izogibati.

Kot pri drugih zdravilih, ki se injicirajo subkutano, je treba mesto injiciranja občasno spremeniti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo ELIGARD 45 mg je kontraindicirano pri ženskah in pediatričnih bolnikih.

Preobčutljivost na levprorelinjev acetat, na druge GnRH agoniste ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, katerim so odstranili testise (kot drugi GnRH agonisti, zdravilo ELIGARD 45 mg ne povzroča nadaljnjega zmanjšanja serumskega testosterona po kirurški kastraciji).

Kot edino zdravljenje pri bolnikih z rakom prostate, ki imajo utesnitev hrbtenjače ali spinalne metastaze (glejte tudi poglavje 4.4).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pravilna priprava: Poročali so o napakah pri ravnanju z zdravilom, do katerih lahko pride pri katerem koli koraku postopka priprave in ki lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila. Navodilom glede rekonstitucije in dajanja je treba

natančno slediti (glejte poglavje 6.6). V primeru suma ali znane napake pri ravnanju z zdravilom je treba bolnike ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.2).

#### Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT

Pri bolnikih z anamnezo podaljšanja intervala QT ali dejavniki tveganja za podaljšanje QT in pri bolnikih, ki so sočasno prejeli zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5) mora zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom ELIGARD 45 mg oceniti razmerje med koristjo in tveganjem vključno z možnostjo *Torsade de pointes*.

Bolezni srca in ožilja: pri moških, ki prejema agoniste GnRH, so poročali o povečanem tveganju za razvoj miokardnega infarkta, nenadne srčne smrti in možganske kapi. Glede na poročano razmerje obetov je tveganje nizko, vendar ga je potrebno upoštevati skupaj s srčno-žilnimi dejavniki tveganja pri določanju zdravljenja bolnikov z rakom prostate. Bolnike, ki prejema agoniste GnRH je potrebno spremljati glede simptomov in znakov, ki kažejo na razvoj bolezni srca in ožilja ter nadzirati skladno z uveljavljeno klinično prakso.

Prehodni porast testosterona: Levprorelinijev acetat, kot drugi agonisti GnRH, v prvem tednu zdravljenja povzroča prehodno povečanje koncentracij testosterona, dihidrotestosterona in kisle fosfataze v serumu. To lahko povzroči pri bolnikih poslabšanje simptomov ali nastanek novih, vključno z bolečinami v kosteh, nevropatijo, hematurijo, ali zaporo sečil (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi običajno prenehajo ob nadaljevanju zdravljenja.

Razmisliti je treba o dodatnem dajanju primerne antiandrogena 3 dni pred začetkom zdravljenja z levprorelinijevim acetatom in še prva dva do tri tedne zdravljenja. Poročajo, da to prepreči posledice začetnega dviga testosterona v serumu.

Po kirurški kastraciji zdravilo ELIGARD 45 mg ne povzroči nadaljnjega zmanjšanja koncentracije serumskega testosterona pri bolnikih.

Kostna gostota: V medicinski literaturi poročajo o zmanjšanju kostne gostote pri moških, pri katerih so opravili odstranitev testisov ali ki so jih zdravili s katerim od agonistov GnRH (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje z odtegnitvijo androgena pomembno poveča nevarnost zlomov zaradi osteoporoze. O tem je na razpolago le malo podatkov. Zlome zaradi osteoporoze so opazovali pri 5 % bolnikov po 22 mesecih zdravljenja s farmakološkim zmanjševanjem androgena in pri 4 % bolnikov po 5 do 10 letih zdravljenja. Nevarnost zlomov zaradi osteoporoze je navadno večja kot nevarnost patoloških zlomov. Ne glede na dolgotrajno pomanjkanje testosterona lahko tudi starost, kajenje, pitje alkoholnih pijač, debelost in nezadostno gibanje vplivajo na razvoj osteoporoze.

Apopleksija hipofize: Od začetka trženja so poročali o redkih primerih adenoma hipofize (klinični sekundarni sindrom infarkcije hipofize), ki so se večinoma pojavili v času dveh tednov, v nekaterih primerih pa tudi v prvih urah po dajanju GnRH antagonistov. V teh primerih se je adenom hipofize odražal v nenadnem glavobolu, bruhanju, vizualnih spremembah, oftalmoplegiji, spremenjenem duševnem stanju in včasih v kardiovaskularnem kolapsu. Potrebna je takojšnja medicinska oskrba.

Hiperglikemija in sladkorna bolezen: pri moških, ki prejema agoniste GnRH so poročali o hiperglikemiji ter povečanem tveganju za razvoj sladkorne bolezni. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo lahko hiperglikemija predstavlja poslabšanje sladkorne bolezni ali urejenosti glikemije. Pri bolnikih, ki prejema agoniste GnRH, je potrebno spremljati vrednosti glukoze v krvi in/ali glikiranega hemoglobina (HbA1c) ter jih urejati z uveljavljeno klinično prakso za zdravljenje hiperglikemije in sladkorne bolezni.

Konvulzije: v obdobju od začetka trženja zdravila so pri bolnikih z ali brez predispozicijskih dejavnikov, ki so se zdravili z levprorelin acetatom, opazili konvulzije. Konvulzije se morajo zdraviti glede na trenutno klinično prakso.

Idiopatska intrakranialna hipertenzija: pri bolnikih, ki so prejeli levprorelin, so poročali o idiopatski intrakranialni hipertenziji (pseudotumor cerebri). Bolnike je treba opozoriti glede znakov in simptomov idiopatske intrakranialne hipertenzije, vključno s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida in tinitusom. Če pride do idiopatske intrakranialne hipertenzije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z levprorelinom.

Drugi dogodki: Pri agonistih GnRH poročajo o primerih zapore uretre in utesnitve hrbtenjače, kar lahko povzroči paralizo s fatalnimi komplikacijami ali brez njih. Če pride do utesnitve hrbtenjače ali ledvične okvare, je treba začeti s standardnim zdravljenjem teh zapletov.

Bolnike z metastazami na vretencih in/ali v možganih kakor tudi bolnike z zaporo sečil je treba v prvih nekaj tednih zdravljenja skrbno opazovati.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Z zdravilom ELIGARD 45 mg niso bile narejene farmakokinetične študije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili. O medsebojnem delovanju levprorelinijevega acetata z drugimi zdravili ni poročil.

Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgena podaljša interval QT, je potrebna natančna ocena pri sočasni uporabi zdravila ELIGARD 45 mg z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali z zdravili, ki lahko izzovejo *Torsades de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr: kinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr: amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki itd. (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Navedba smiselno ni potrebna, ker je zdravilo ELIGARD 45 mg kontraindicirano pri ženskah.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Študije o učinkih zdravila ELIGARD 45 mg na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je lahko zmanjšana zaradi utrujenosti, omotice in motenj vida, ki so lahko neželeni učinki zdravljenja ali posledica osnovne bolezni.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki se pri zdravilu ELIGARD 45 mg v glavnem pojavijo zaradi specifičnega farmakološkega delovanja levprorelinijevega acetata, namreč zaradi povečevanja in zmanjševanja koncentracij določenega hormona. Najpogosteje poročani neželeni učinki so vročinski oblivi, slabost, slabo počutje in utrujenost ter prehodno lokalno draženje na mestu injiciranja. Blagi ali zmerni vročinski oblivi se pojavijo pri približno 58 % bolnikov.

##### Tabelarični povzetek neželenih učinkov

Med kliničnimi preskušnji z zdravilom ELIGARD 45 mg pri bolnikih z razvitim rakom prostate so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Pogostnost neželenih učinkov je ocenjena kot zelo pogosta ( $\geq 1/10$ ), pogosta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), občasna ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), redka ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) in zelo redka ( $< 1/10\,000$ ), ali ni znana (ni mogoče oceniti na podlagi uporabnih podatkov).

<b>Tabela 1: Neželeni učinki v kliničnih študijah z zdravilom ELIGARD</b>	
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b> pogosti občasni	nazofaringitis infekcije sečil, lokalne kožne infekcije
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	

občasni	poslabšanje sladkorne bolezni
<b>Psihiatrične motnje</b> občasni	nenormalne sanje, depresija, zmanjšan libido
<b>Bolezni živčevja</b> občasni  redki neznana	omotica, glavobol, hipoastezija, nespečnost, spremenjen okus, spremenjen vonj, vrtoglavica nenormalni nehotni gibi idiopatska intrakranialna hipertenzija (pseudotumor cerebri) (glejte poglavje 4.4)
<b>Srčne bolezni</b> neznana	podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.4. in 4.5)
<b>Žilne bolezni</b> zelo pogosti občasni redki	vročinski oblivi povišan krvni tlak, znižan krvni tlak sinkopa, kolaps
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> občasni neznana	rinoreja, dispneja intersticijska bolezen pljuč
<b>Bolezni prebavil</b> pogosti občasni redki	navzea, diareja, gastroenteritis/kolitis zaprtje, suha usta, dispepsija, bruhanje spahovanje, kolcanje
<b>Bolezni kože in podkožja</b> zelo pogosti pogosti občasni redki	ekhimozna, eritem pruritus, znojenje ponoči vlažnost kože, povečano znojenje alopecija, kožni izpuščaji
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> pogosti  občasni	artralgija, bolečine v okončinah, mialgija, rigor, mišična šibkost bolečine v hrbtu, mišični krči
<b>Bolezni sečil</b> pogosti  občasni	nepogosto mokrenje, težave pri mikciji, disurija, nokturija, oligurija spazmi mehurja, hematurija, poslabšana pogostost mokrenja, retenca urina
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b> pogosti  občasni redki	občutljivost prsi, atrofija testisov, bolečine v testisih, neplodnost, hipertrofija prsi, erektilna disfunkcija, zmanjšanje velikosti penisa ginekomastija, impotenca, testikularne motnje boleče prsi
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	

zelo pogosti	utrujenost, pekoč občutek na mestu injiciranja, parestezija na mestu injiciranja
pogosti	bolehnost, bolečina na mestu injiciranja, modrica na mestu injiciranja, zbadanje na mestu injiciranja
občasni	srbenje na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, letargija, bolečina, pireksija
redki	ulceracija na mestu injiciranja
zelo redki	nekroze na mestu injiciranja
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	
pogosti	hematološke spremembe, anemija
<b>Preiskave</b>	
pogosti	povišane vrednosti kreatinin fosfokinaze v krvi, podaljšan čas koagulacije
občasni	povišane vrednosti alanin aminotransferaze, povišane vrednosti krvnih trigliceridov, podaljšan protrombinski čas, povečana telesna teža

Drugi neželeni učinki, o katerih na splošno poročajo pri zdravljenju z levprorelinijevim acetatom, so periferni edem, pljučna embolija, palpitacije, mialgija, spremenjen občutek na koži, mišična oslabeledost, drgetanje, izpuščaj, amnezija in motnje vida. Ob dolgotrajni uporabi zdravil iz te skupine so opazili mišično atrofijo. Poročila o infarktu že prisotnega adenoma hipofize po dajanju tako kratkotrajnih kot dolgotrajnih GnRH agonistov so redka. Redko poročajo o zmanjšanju števila trombocitov in belih krvnih teles. Opisane so spremembe v toleranci za glukozo.

Po administraciji analogov GnRH agonistov so poročali o konvulzijah (glejte poglavje 4.4).

Lokalni neželeni učinki, o katerih poročajo po injiciranju zdravila ELIGARD 45 mg, so običajno taki kot pri drugih podobnih subkutano injiciranih zdravilih. Na splošno so ti lokalni neželeni učinki po subkutanem injiciranju blagi in kratkotrajni.

Po administraciji analogov GnRH agonistov so redko poročali o anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcijah.

#### Spremembe v kostni gostoti

V medicinski literaturi pri moških o zmanjšanju kostne gostote poročajo po odstranitvi testisov ali po zdravljenju z agonisti GnRH. Pričakovati je, da bo dolgotrajno zdravljenje z levprorelinijevim acetatom lahko povzročilo povečane znake osteoporoze. Glede povečane nevarnosti za zlome zaradi osteoporoze (glejte poglavje 4.4).

#### Poslabšanje znakov in simptomov bolezni

Zdravljenje z levprorelinijevim acetatom lahko v prvih nekaj tednih povzroči poslabšanje znakov in simptomov bolezni. Če se stanja, kot so vertebralne metastaze in/ali zapora sečil ali hematurija, poslabšajo, lahko nastopijo nevrološki problemi, kot npr. mišična oslabeledost in/ali parestezije spodnjih okončin ali poslabšanje simptomov mokrenja.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravilo ELIGARD 45 mg ni potencialno nevaren za zlorabo, zato je predoziranje malo verjetno. Ni poročil o zlorabi ali predoziranju z levprorelinijevim acetatom v klinični praksi. Toda v primeru prekomerne izpostavljenosti je priporočljivo opazovanje in zdravljenje simptomov.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analogi gonadotropin sproščujočih hormonov  
Oznaka ATC: L02A E02

Levprorelinijev acetat je sintetični nonapeptiden agonist naravnega gonadotropin sproščujočega hormona (GnRH – gonadotropin releasing hormone), ki zavira sproščanje gonadotropina v hipofizi in zavira nastajanje testikularnih steroidov pri moških, kadar ga dajemo kontinuirano. Ta učinek je po prekinitvi zdravljenja reverzibilen. Agonist ima večjo jakost kot naravni hormon, zato je čas dviga nivoja testosterona različen od bolnika do bolnika.

Dajanje levprorelinijevega acetata povzroči na začetku porast koncentracij luteinizirajočega hormona (LH) in folikle stimulirajočega hormona (FSH) v krvi, kar povzroči prehodno zvečanje koncentracij spolnih hormonov, testosterona in dihidrotestosterona pri moških. Kontinuirano dajanje levprorelinijevega acetata povzroči zmanjšanje koncentracij LH in FSH. Pri moških se koncentracija testosterona zmanjša pod kastracijski prag ( $\leq 50$  ng/dl). Do tega zmanjšanja pride v treh do štirih tednih po začetku zdravljenja. Povprečne koncentracije testosterona pri šestih mesecih so 10,4 ( $\pm 0,53$ ) ng/dl in so primerljive s koncentracijami po obojestranski odstranitvi testisov. V ključni klinični študiji, kjer so bolniki prejeli polni odmerek 45 mg levprorelina so vsi razen enega bolnika dosegli kastracijske koncentracije po štirih tednih zdravljenja. Pri veliki večini bolnikov so bile koncentracije pod 20 ng/dl, vendar prava korist teh nizkih koncentracij še ni ugotovljena. Koncentracije PSA so se znižale do 97 % v šestih mesecih.

Dolgotrajne študije so pokazale, da neprekinjeno zdravljenje vzdržuje testosteron pod kastracijsko koncentracijo do sedem let in verjetno neomejeno dolgo.

Velikosti tumorja med programom kliničnega preskušanja niso merili neposredno, vendar so opazili posreden ugoden odgovor tumorja, ki se je pokazal s 97 % zmanjšanjem povprečne vrednosti PSA za zdravilo ELIGARD 45 mg.

V III fazi randomiziranega kliničnega preskušanja, ki je vključevalo 970 bolnikov z lokalno napredovalim rakom prostate (večinoma T2c-T4 bolniki, z nekaj T1c do T2b bolniki s patološko spremenjenimi regionalnimi bezgavkami), od katerih je 483 prejelo kratkotrajno zdravljenje supresije androgena (6 mesecev) v kombinaciji z radioterapijo in 487 dolgotrajno zdravljenje (3 leta). Neinferiorna analiza je primerjala kratkotrajno zdravljenje z dolgotrajnim in adjuvantno hormonsko zdravljenje z GnRH agonisti (triptorelin ali goserelin). Skupna 5-letna umrljivost je bila 19,0 % pri kratkotrajnem in 15,2 % pri dolgotrajnem zdravljenju. Opaženo razmerje ogroženosti 1,42, z enostranskim 95,71 % IZ (intervalom zaupanja) 1,79 ali 1,09 z dvostranskim 95,71 % IZ; 1,85 ( $p=0,65$  za ne inferiornost), kaže, da kombinacija radioterapije plus 6 mesecev

zdravljenja z odtegnitvijo androgena zagotavlja slabše preživetje v primerjavi z radioterapijo plus 3 leta zdravljenja z odtegnitvijo androgena. Celokupno preživetje po 5 letih kaže 84,8 % preživetje pri dolgotrajnem zdravljenju in 81,0 % preživetje pri kratkotrajnem zdravljenju. Celokupna kakovost življenja po QLQ-C30 se med skupinama ni značilno razlikovala ( $P=0,37$ ). Rezultati prevladujejo v populaciji bolnikov z lokalno napredovalimi tumorji.

Dokazi za indikacijo visoko tveganega lokaliziranega raka prostate temeljijo na objavljenih študijah radioterapije v kombinaciji z GnRH analogi, vključno z levprorelinijevim acetatom. Analiza kliničnih podatkov iz petih objavljenih študij (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, in D'Amico et al., JAMA, 2004) je pokazala koristi kombinacije GnRH analogov z radioterapijo. Jasno razlikovanje posameznih študijskih populacij za indikacijo lokalno napredovalnega raka prostate in visoko tveganega lokaliziranega raka prostate v objavljenih študijah ni bilo mogoče.

Klinični podatki so pokazali, da je radioterapija, ki ji sledi 3 letno zdravljenje z odtegnitvijo androgena boljša kot radioterapija, ki ji sledi 6 mesecev zdravljenja z odtegnitvijo androgena. Priporočeno trajanje zdravljenja z odtegnitvijo androgena v medicinskih smernicah za T3-T4 bolnike, ki prejemajo radioterapijo, je 2-3 leta.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija: Pri bolnikih z razvitim karcinomom prostate se povprečne serumske koncentracije levprorelina po začetni injekciji zvečajo na 82 ng/ml v času 4,4 ure ( $C_{max}$ ) po injiciranju. Po začetnem zvečanju po vsaki injekciji (plato 3 do 168 dni po vsakem odmerku) ostanejo koncentracije v serumu relativno konstantne (0,2 – 2 ng/ml). Ni dokazov za kopičenje pri ponavljajočem se odmerjanju.

Porazdelitev: Povprečni volumen porazdelitve v stanju ravnotežja levprorelina po intravenski bolus injekciji zdravim moškim prostovoljcem je bil 27 litrov. Vezava na človeške plazemske proteine *in vitro* je bila od 43 % do 49 %.

Izločanje: Pri zdravih moških prostovoljcih je intravenski bolus 1 mg levprorelinijevega acetata pokazal, da je povprečni sistemski očistek 8,34 l/uro, s terminalno razpolovno dobo izločanja približno 3 ure na podlagi dvoprostornega modela.

Študije izločanja z zdravilom ELIGARD 45 mg niso bile narejene.

Študija metabolizma z zdravilom ELIGARD 45 mg ni bila narejena.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije z levprorelinijevim acetatom so pokazale učinke na reproduktivni sistem, kar je bilo pričakovati glede na znane farmakološke učinke. Ti učinki so reverzibilni po prekinitvi terapije in po določenem času pride do regeneracije. Levprorelinijev acetat ni pokazal teratogenosti.

Pri kuncih so opazili embriotoksičnost/smrtnost v povezavi s farmakološkim učinkom levprorelinijevega acetata na reproduktivni sistem.

Študije kancerogenosti so bile narejene pri podganah in miših v času 24 mesecev. Pri podganah so opazovali od odmerka odvisno povečanje hipofiznih adenomov po subkutanem dajanju pri odmerkih 0,6 do 4 mg/kg/dan. Takega učinka niso opazili pri miših.

Levprorelinijev acetat in soroden enomesečni pripravek zdravila ELIGARD 7,5 mg nista bila mutagena v vrsti *in vitro* in *in vivo* študij.



## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Vehikel (brizga A): D,L-laktid in glikolid, kopolimer (85:15)  
N-metilpirolidon

Prašek (brizga B): nobena

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Levprorelin v brizgi B se lahko meša samo z vehiklom v brizgi A in se ne sme mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Zdravilo lahko izven hladilnika hranite do štiri tedne pri sobni temperaturi (do 25 °C) v originalnem pakiranju.

Takoj, ko je eden izmed vsebnikov odprt, je treba prašek in vehikel za raztopino za injiciranje rekonstituirati in injicirati bolniku.

Enkrat rekonstituirano: uporabiti takoj, ker s časom narašča viskoznost raztopine.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C); v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pred injiciranjem mora biti zdravilo shranjeno na sobni temperaturi. Iz hladilnika ga vzemite približno 30 minut pred uporabo. Ko je zdravilo izven hladilnika, ga lahko pri sobni temperaturi (do 25 °C) shranjujete do štiri tedne v originalnem pakiranju.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Sistem spojenih brizg, ki je sestavljen iz:

- ene napolnjene brizge iz ciklično olefinskega kopolimera, ki vsebuje prašek (brizga B)
- ene napolnjene brizge iz polipropilena, ki vsebuje vehikel (brizga A)
- konektorja z zaskočnim gumbom za brizgo A in B.

Brizga A ima konico bata iz termoplastične gume. Konica bata brizge B je iz klorobutilne gume.

Na razpolago so naslednja pakiranja:

- Komplet s toplotno formiranim vsebnikom in 18-gauge sterilno iglo v kartonski škatli. V vsebniku je en sistem spojenih brizg in vrečka s sušilom.
- Večje pakiranje vsebuje komplet 2 sistemov spojenih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

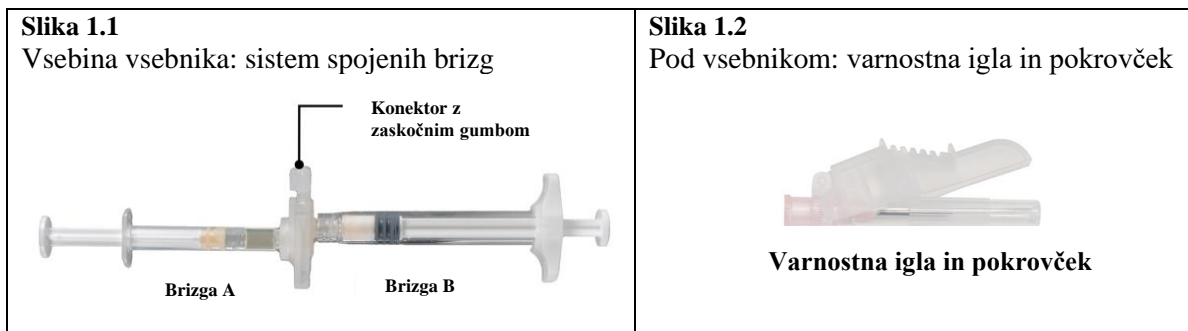
## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravilo približno 30 min pred uporabo vzemite iz hladilnika, da se segreje na sobno temperaturo.

Najprej pripravite bolnika za injiciranje, nato zdravilo po naslednjih navodilih. Pomanjkanje klinične učinkovitosti se lahko pojavi zaradi nepravilne priprave zdravila, zato ga v primeru, da zdravilo ni pripravljeno po ustreznem postopku, ne smete dati.

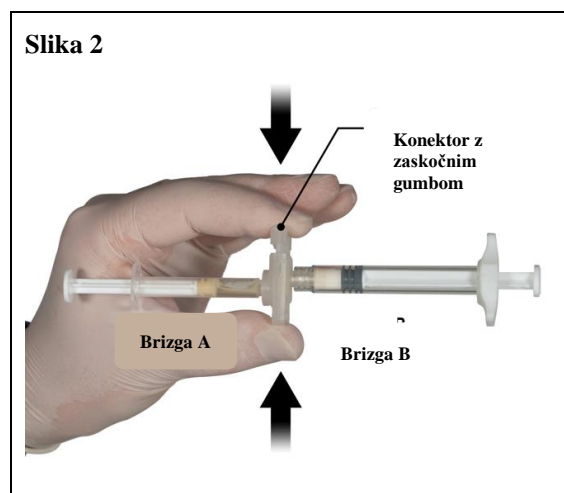
### 1. korak:

Na čisti podlagi odprite vsebnik tako, da z robov odtrgate folijo in odstranite vsebino. Vrečko s sušilom zavrzite. Iz vsebnika vzemite sistem spojenih brizg (slika 1.1). Odprite pakiranje z varnostno iglo (slika 1.2) tako, da potegnete za zavihek na papirju. **Pozor:** Brizga A in brizga B še ne smeta biti poravnani.



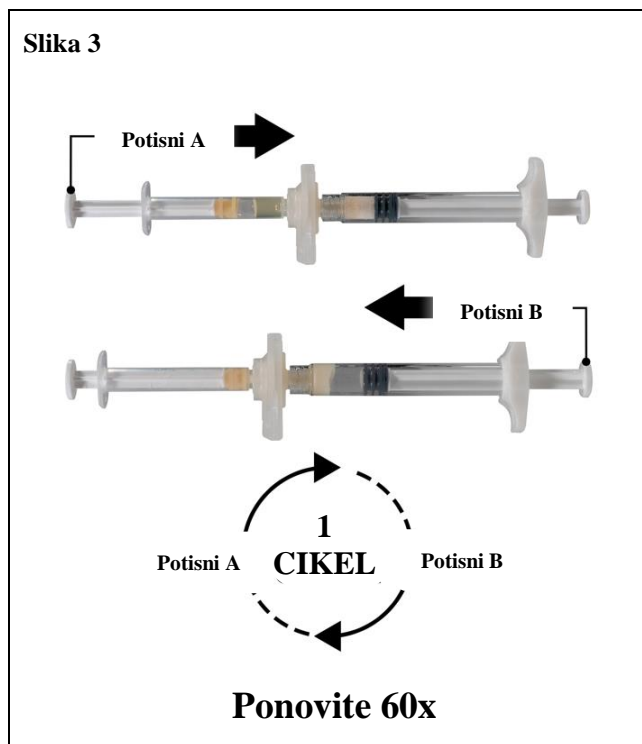
### 2. korak:

S palcem in kazalcem primite zaskočni gumb na konektorju in ga pritiskajte (slika 2), dokler ne zaslišite zaskoka. Brizgi se bosta poravnali. Za aktivacijo konektorja ni potrebna nobena posebna usmeritev sistema brizg. Ne upogibajte sistema brizg (prosimo upoštevajte, da lahko s tem delno odvijete brizgi, kar lahko povzroči puščanje).



### 3. korak:

Brizgi držite v vodoravnem položaju in prenesite tekočo vsebino brizge A v prašek levprorelinijevega acetata, ki je v brizgi B. Temeljito zmešajte izdelek v 60 ciklih tako, da vsebino obeh brizg nežno potiskate naprej in nazaj iz ene brizge v drugo (cikel je en potisk bata za brizgo A in en potisk bata za brizgo B) v vodoravnem položaju, da dobite homogeno, viskozno raztopino (slika 3). Ne upogibajte sistema brizg (prosimo upoštevajte, da lahko s tem delno odvijete brizgi, kar lahko povzroči puščanje).

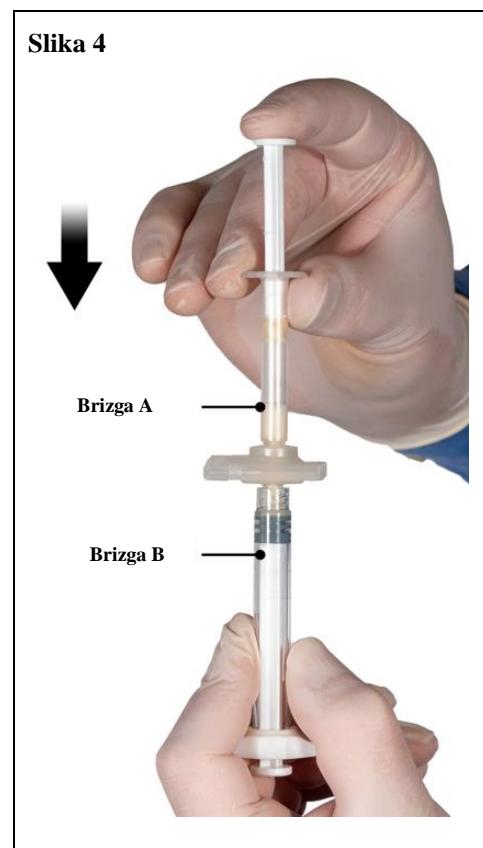


Ko je viskozna raztopina popolnoma premešana je brezbarvna ali belo do svetlo rumene barve (lahko vsebuje nianse od bele do svetlo rumene).

**Pomembno:** Po mešanju takoj začnite z naslednjim korakom, ker s časom narašča viskoznost raztopine. Že pripravljene zdravila ne shranjujte v hladilniku.

Opozorilo: Zdravilo mora biti premešano na način kot je opisano. Stresanje NE BO zagotovilo primerne mešanja zdravila.

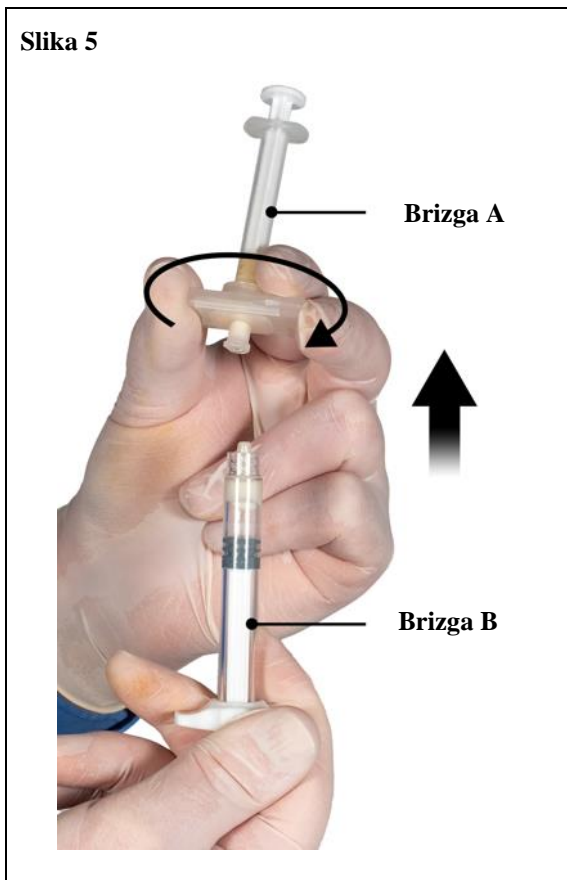
**4. korak:** Po mešanju držite brizgi pokončno tako, da je brizga B spodaj. Brizgi morata ostati varno spojeni. Potegnite ves zmešan produkt v brizgo B (široka brizga) s potiskanjem bata brizge A navzdol in rahlim vlekom bata brizge B (slika 4).



**5. korak:**

Medtem ko skrbite, da je bat brizge A potisnjen do konca navzdol, držite konektor in ga odvijte od brizge B. Brizga A bo ostala pritrjena na konektor (slika 5). Prepričajte se, da ne pride do puščanja produkta, saj v tem primeru igla ne bo pravilno tesnila, ko bo pritrjena.

Opozorilo: en velik ali nekaj manjših zračnih mehurčkov lahko ostane v pripravku - to je sprejemljivo. **Prosimo vas, da na tej stopnji ne odstranjujete mehurčkov iz brizge B, ker lahko pride do izgube zdravila!**



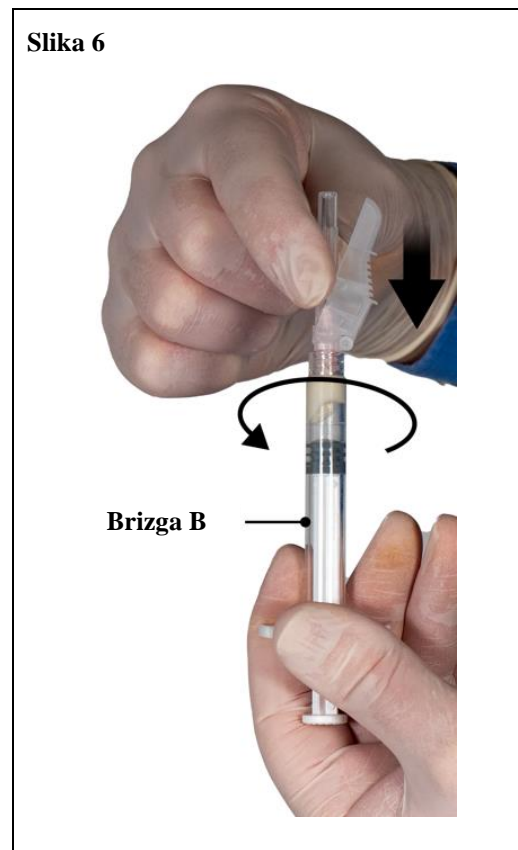
**6. korak:**

- Držite brizgo B pokončno, beli bat pa potisnite nazaj, da preprečite izgubo zdravila.
- Pritrdite varnostno iglo na brizgo B tako, da držite brizgo in nežno zavrtite iglo v smeri urinega kazalca za približno tri četrtine obrata, dokler ni igla pritrjena (slika 6).

**Ne zategnite preveč**, saj lahko nastavek igle počni, zaradi česar lahko zdravilo izteka med injiciranjem. Če iglo privijete s preveliko silo, se lahko poškoduje tudi varnostni ščit.

Če je nastavek igle počen, je videti poškodovan ali pušča, zdravila ne smete uporabiti. Poškodovane igle ne smete nadomestiti/zamenjati in zdravila ne smete injicirati. Celotno zdravilo je treba varno zavreči.

V primeru poškodovanega nastavka igle je treba uporabiti novo nadomestno zdravilo.

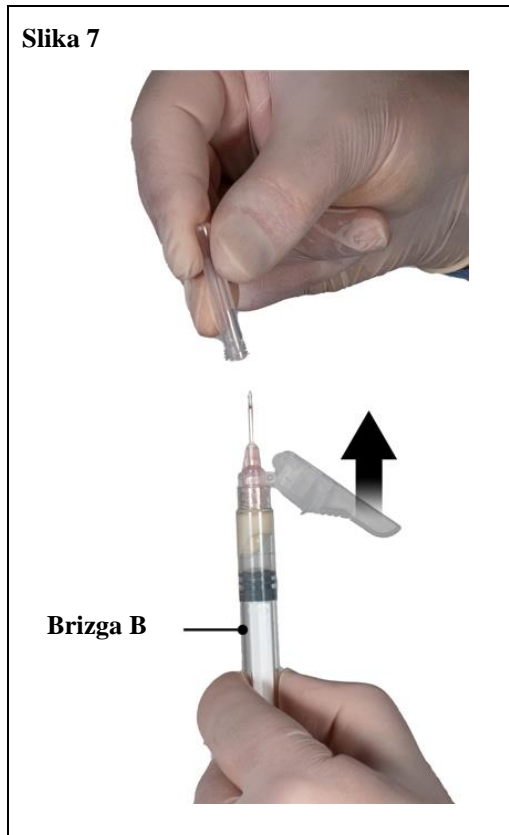


**7. korak:**

Varnostni ščit držite stran od igle in odstranite zaščitni pokrov igle šele tik pred injiciranjem (slika 7).

**Pomembno:** Pred dajanjem zdravila ne uporabljajte varnostnega mehanizma igle. Če je nastavek igle videti poškodovan ali pušča, zdravila NE SMETE uporabiti. Poškodovane igle NE SMETE zamenjati in zdravila NE SMETE injicirati. V primeru, da je nastavek igle poškodovan, uporabite drug komplet ELIGARD.

Slika 7



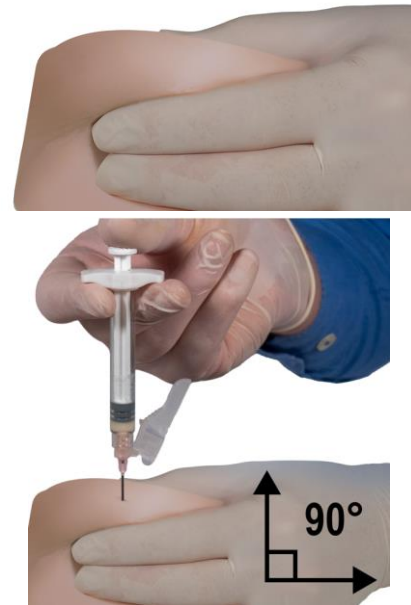
### 8. korak:

Pred dajanjem zdravila odstranite velike zračne mehurčke iz brizge B. Varnostni ščit držite stran od igle in zdravilo injicirajte subkutano.

Postopek dajanja zdravila:

- Izberite mesto injiciranja na trebuhu, zgornjem delu zadnjice ali drugo mesto z zadostno količino podkožnega tkiva, ki nima prekomerne pigmentacije, vozličkov, lezij ali dlak in ni bilo uporabljeno pred kratkim.
- Mesto injiciranja očistite z alkoholnim robčkom (ni priložen).
- S palcem in kazalcem primite in stisnite predel kože okoli mesta injiciranja.
- Z dominantno roko hitro zabodite iglo pod kotom  $90^\circ$  na površino kože. Globina penetracije bo odvisna od količine in polnosti podkožnega tkiva in dolžine igle. Ko je igla vstavljena, spustite kožo.
- Zdravilo injicirajte s počasnim in enakomernim potiskom in pritiskajte na bat, dokler brizga ni izpraznjena. Poskrbite, da injicirate celotno količino zdravila iz brizge B, preden izvlečete iglo.
- Hitro izvlecite iglo pod enakim kotom  $90^\circ$  kot ste jo vstavili, pri čemer še naprej pritiskajte na bat.

Slika 8





## 9. korak:

Po injiciranju zaklenite varnostni ščit z uporabo enega od spodaj opisanih načinov aktivacije.

### 1. Zapiranje na ravni površini

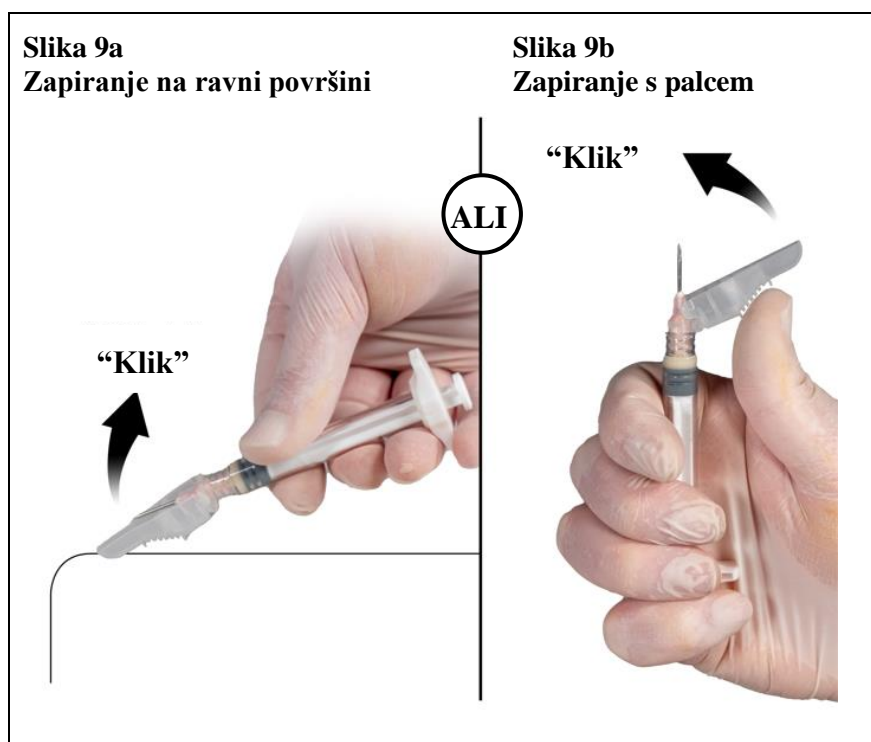
Pritisnite varnostni ščit ob ravno površino tako, da je z ročico obrnjen navzdol (slika 9a), da pokrijete iglo in zaklenete varnostni ščit.

Zaklenjen položaj preverite s slišnim in otipnim "klikom". Zaklenjen položaj bo popolnoma prekril konico igle.

### 2. Zapiranje s palcem

Palec položite na varnostni ščit (slika 9b), pokrijte vrh igle in zaklenite ščit.

Zaklenjen položaj preverite s slišnim in otipnim "klikom". Zaklenjen položaj bo popolnoma prekril konico igle.



Ko je varnostni ščit zaklenjen, iglo in brizgo takoj odvrzite v zbiralnik za ostre predmete.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/00537/005-006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 23.08.2005  
Datum zadnjega podaljšanja: 20.02.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10. 10. 2023