

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELIGARD® 7,5 mg enjeksiyonluk çözelti için s.c. toz içeren şırınga ve çözücü içeren şırınga Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kullanıma hazır her şırınga 6,96 mg leuprorelin'e eşdeğer miktarda 7,5 mg leuprorelin asetat içerir.

Şırınga A: ELIGARD 7.5 mg'ın rekonstitüsüyonu için 343 mg steril çözücü içerir.

Şırınga B: 10.6 mg leuprorelin asetat içerir.

343 mg çözücü ile karıştırıldıktan sonra 7.5 mg/birim elde edilir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için s.c. toz içeren şırınga ve çözücü içeren şırınga

Toz (Şırınga B):

Beyaz ila kirli beyaz renkli toz içeren kullanıma hazır şırınga.

Çözücü (Şırınga A):

Berrak, renksiz ila açık sarı/ kahverengi renkli çözücü içeren kullanıma hazır şırınga.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ELIGARD,

- Hormonal müdahaleye uygun ilerlemiş prostat kanseri tedavisinde
- Hormonal müdahaleye uygun ve yüksek riskli lokalize ve lokal ileri evre prostat kanserinin radyoterapi ile birlikte kombine tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin erkek:

ELIGARD, ayda bir kez derialtı enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjekte edilen solüsyon, bir aylık bir dönem boyunca sürekli leuprorelin asetat salımı sağlayan katı bir depo oluşturur.

Kural olarak, ilerlemiş prostat kanserinin ELIGARD ile tedavisi uzun dönemli tedaviyi gerektirmektedir ve remisyon ya da düzelme görüldüğünde bu tedavi kesilmemelidir.

ELIGARD, tedaviye verilen yanıtı izlemede uygun deneyime sahip bir sağlık uzmanının gözetiminde uygulanmalıdır.

ELIGARD yüksek riskli lokalize ve lokal ileri evre prostat kanserinin radyoterapi ile birlikte kombine tedavisinde neoadjuvan veya adjuvan terapi olarak kullanılabilir.

ELIGARD'a verilen yanıt, klinik parametreler yoluyla ve prostat spesifik antijen (PSA)'in serum düzeyleri ölçülerek izlenmelidir. Klinik araştırmalarda, testosteron düzeylerinin orşiektomi uygulanmamış hastaların büyük bir bölümünde tedavinin ilk 3 günü boyunca arttığı ve daha sonra 3-4 hafta içinde tıbbi kastrasyon düzeylerinin altına düştüğü gösterilmiştir. Erişilen kastrasyon düzeyleri, tıbbi ürün tedavisinin sürdürüldüğü dönem boyunca korunmuştur (kastrasyon düzeyi (50 ng/dl) üzerindeki testosteron yükselmeleri <%1). Hasta yanıtının suboptimal olması durumunda, serum testosteron düzeylerinin kastrasyon düzeylerine ulaştığı ya da bu düzeylerde kaldığı doğrulanmalıdır. Etkililik eksikliğinin sebebi hatalı hazırlama, sulandırma veya uygulama olabileceği için, şüpheli veya bilinen uygulama hataları durumunda testosteron seviyeleri incelenmelidir (*Bkz. Bölüm 4.4*).

Androjen biyosentez inhibitörleri veya androjen reseptör inhibitörleri ile tedaviye uygun cerrahi kastrasyon yapılmamış, leuprorelin gibi bir GnRH agonisti alan metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında GnRH agonisti ile tedaviye devam edebilir.

Uygulama şekli:

ELIGARD, sadece bu prosedürlere aşına olan sağlık profesyonelleri tarafından hazırlanmalı, sulandırılmalı ve uygulanmalıdır (*Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına dair talimatlar için Bkz. Bölüm 6.6*). Eğer ürün düzgün hazırlanmadıysa, uygulanmamalıdır.

Diğer benzer ajanlar gibi, karıştırma ve uygulama sürecince eldiven kullanımı önerilmektedir.

Kullanıma hazır olarak sunulan iki steril şırınganın içeriği, ELIGARD'ın derialtı enjeksiyon yoluyla uygulanmasından hemen önce karıştırılmalıdır.

Deney hayvanı çalışmalarından elde edilen verilere göre intraarteryel ya da intravenöz enjeksiyondan kesinlikle kaçınılmalıdır.

Derialtı enjeksiyon yoluyla uygulanan diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi, enjeksiyon yeri periyodik olarak değiştirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klinik araştırma yapılmamıştır. Bu nedenle özel bir uyarı bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

0-18 yaş arası çocuklarda ELIGARD'ın güvenliliği ve etkililiği ortaya konmamıştır (*Bkz. Bölüm 4.3*). Çocuklara uygulanmamaktadır. ELIGARD pediyatrik hastalarda kontrendikedir. (*Bkz. Bölüm 4.3*)

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir uyarı bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

ELIGARD aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Leuprorelin asetata, diğer GnRH agonistlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halinde
- Daha önce orşiektomi uygulanmış olan hastalarda (diğer GnRH agonistleri ile olduğu gibi, ELIGARD cerrahi kastrasyon durumunda serum testosteron düzeyinde daha fazla düşüşe neden olmaz)
- Omurilik kompresyonu bulunan ya da spinal metastaz bulguları olan prostat kanseri hastalarında tek başına tedavi olarak uygulanması (*Bkz. Bölüm 4.4*)
- Kadınlarda ve pediyatrik hastalarda

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Doğru sulandırma: Ürünün hatalı sulandırılmasına bağlı olarak klinik etkililikte eksiklik gözlenebilir. Hazırlama ve uygulama için talimatlar ve şüpheli veya bilinen uygulama hataları durumunda testosteron seviyelerinin incelenmesi için *Bkz. Bölüm 4.2 Bölüm 4.6*.

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabilir.

QT uzaması geğmişi veya risk faktörü teşkil eden hastalarda ve QT aralığını uzatma ihtimali olan tıbbi ürünleri eşzamanlı kullanan hastalarda (*Bkz. Bölüm 4.5*) hekimler, ELIGARD uygulamasını başlatmadan önce *Torsade de pointes* potansiyeli dahil olmak üzere fayda risk oranını değerlendirmelidir.

Kardiyovasküler hastalıklar: GnRH agonistleri kullanılan erkeklerde, miyokart enfarktüsü, ani kardiyak ölüm ve felç bildirilmiştir. Bildirilen olasılık oranları baz alındığında, risk düşük görünmektedir ve prostat kanserli hastalarda tedavi belirlenirken kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte dikkatle değerlendirilmelidir. GnRH agonistleri alan hastalarda, kardiyovasküler hastalık gelişmesini düşündüren semptomlar ve işaretler izlenmelidir ve mevcut klinik tedaviye göre yönetilmelidir.

Geçici testosteron artışı: Leuprorelin asetat, diğer GnRH agonistleri gibi, tedavinin ilk haftası boyunca testosteron, dihidrotestosteron ve asit fosfatazın serum konsantrasyonlarında geçici bir artışa neden olmaktadır. Hastalarda kemik ağrısı, nöropati, hematüri ya da üreter veya mesane çıkışında obstrüksiyonu içeren yeni semptomlar görülebilir ya da mevcut semptomlarda kötüleşme ortaya çıkabilir (*Bkz. Bölüm 4.8*). Tedavi sürdürüldüğünde bu semptomların genellikle azaldığı görülmektedir.

Leuprorelin tedavisinden 3 gün önce başlatılan ve tedavinin ilk iki-üç haftası boyunca sürdürülen uygun bir antiandrojenin ilave olarak uygulanması düşünölmelidir. Bu uygulamanın, başlangıçta serum testosteron düzeyinde ortaya çıkan artıştan kaynaklanan sekelleri önlediği bildirilmiştir.

Cerrahi kastrasyonu takiben, ELIGARD erkek hastaların serum testosteron düzeylerinde daha fazla düşüşe yol açmaz.

Kemik dansitesi: Tıbbi literatürde, orşiektomi uygulanan ya da GnRH agonistleri ile tedavi edilen erkek hastalarda kemik dansitesinin azaldığı bildirilmiştir (*Bkz. Bölüm 4.8*).

Antiandrojen tedavisi, osteoporozdan kaynaklanan kırıkların riskini anlamlı ölçüde artırmaktadır. Bu konu hakkında yalnızca sınırlı veriler mevcuttur. 22 aylık farmakolojik androjen baskılama tedavisini takiben hastaların %5'inde, 5 ila 10 yıllık tedaviden sonra hastaların %4'ünde osteoporozdan kaynaklanan kırıklar gözlenmiştir. Osteoporozdan kaynaklanan kırık riski, genellikle patolojik kırıklara kıyasla daha yüksektir.

Uzun süreli androjen deprivasyonu dışında, ileri yaş, sigara içme ve alkollü içki tüketimi, obezite ve yetersiz egzersiz de osteoporoz gelişimini etkileyebilir.

Pitüiter apopleksi: Pazarlama sonrası izlemlerde, GnRH agonistlerinin uygulanmasından sonra, çoğunluğu birinci dozdan sonraki 2 hafta içinde, bazıları da birinci saat içinde meydana gelen seyrek hipofizer apopleksi (hipofiz bezi enfarktüsüne sekonder klinik sendrom) olguları bildirilmiştir. Bu olgularda, hipofizer apopleksi ani baş ağrısı, kusma, görmede değişimler, oftalmopleji, değişen mental durum ve bazen kardiyovasküler kollaps şeklinde ortaya çıkmıştır. Acil tıbbi müdahale gerekmektedir.

Hiperglisemi ve diyabet: GnRH analogları ile tedavi edilen erkeklerde, hiperglisemi ve diyabet gelişimi riskinde artış bildirilmiştir. Hiperglisemi, diabetes mellitus gelişmesine veya diyabetli hastalarda glisemik kontrolün kötüleşmesine sebep olabilir. Bir GnRH agonisti ile tedavi edilen hastalarda, kan glukoz değeri ve/veya glikozile hemoglobin (HbA1c) periyodik olarak izlenmeli ve hiperglisemi veya diyabet için hali hazırda uygulanan tedavi ile birlikte kontrol edilmelidir.

Konvülsiyonlar: Pazarlama sonrası raporlarda, predispozan faktör öyküsü olan ya da olmayan leuprorelin asetat tedavisi gören hastalarda konvülsiyon olduğu gözlenmiştir. Konvülsiyonlar güncel klinik pratiğe göre yönetilmelidir.

Diğer Durumlar: Fatal komplikasyonlar ile veya fatal komplikasyonlar olmaksızın paralizde payı olan, üreter obstrüksiyonu ve omurilik kompresyonu vakaları, GnRH agonistleri ile bildirilmiştir. Omurilik kompresyonu ya da böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda, bu komplikasyonlar için standart tedaviye başlanmalıdır.

Üriner sistem obstrüksiyonu bulunan hastaların yanı sıra, vertebra ve/veya beyin metastazları olan hastalar, tedavinin ilk birkaç haftası boyunca yakından izlenmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ELIGARD ile farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi araştırmaları yapılmamıştır. Leuprorelin asetat ile diğer tıbbi ürünler arasında herhangi bir etkileşime ilişkin bildirim mevcut değildir.

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabileceği için, QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünler veya *Torsade de pointes*'i indükleyici sınıf IA (örn. kinidin, dizopiramid) veya sınıf III (örn. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiaritmik tıbbi ürünleri, metadon, moksifloksasin, antipsikotikler, vb. ilaçlar ile ELIGARD 7,5'in eşzamanlı kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir (*Bkz. Bölüm 4.4*).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ELIGARD kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanamaz.

Gebelik dönemi

ELIGARD kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanamaz.

ELIGARD gebelik döneminde kontrendikedir.

Risk özeti

Hayvan çalışmalarındaki bulgulara ve etki mekanizmasına dayanarak, ELIGARD gebe bir kadına uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Gebe kadınlarda, ilaçla ilişkili risk hakkında bilgi sağlayacak bir veri bulunmamaktadır. ELIGARD tedavisi ile ortaya çıkan, beklenen hormonal değişiklikler gebelik kaybı riskini arttırmaktadır. Hayvan gelişim ve üreme çalışmalarında, sıçanlarda gestasyon boyunca leuprorelin asetat uygulanmasından sonra majör fetal anomaliler gözlenmiştir. Gebe hastalara ve üreme potansiyeli olan kadınlara fetüs üzerindeki potansiyel risk anlatılmalıdır.

Hayvan verileri

Hayvan gelişim ve üreme çalışmalarında, gestasyon boyunca leuprorelin asetat uygulanmasından sonra majör fetal anomaliler gözlenmiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda artan fetal mortalite ve azalan fetal ağırlık gözlenmiştir. Fetal mortalitenin etkileri, bu ilacın yol açtığı hormonal seviyedeki değişikliklerin beklenen sonuçlarıdır.

Laktasyon dönemi

ELIGARD kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanamaz.

ELIGARD'ın güvenliliği ve etkililiği kadınlarda kanıtlanmamıştır. ELIGARD'ın anne sütünde bulunması, emzirilen çocuk üzerindeki etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır. Birçok ilaç anne sütüne geçtiği için ve emzirilen çocukta ELIGARD'ın ciddi advers reaksiyon potansiyeli sebebiyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurarak, emzirmeyi bırakma veya ilacı bırakma kararı alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Leuprorelin asetat, doğal olarak ortaya çıkan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'un sentetik bir nonapeptid agonistidir ve sürekli olarak uygulandığında hipofizer gonadotropin sekresyonunu inhibe eder ve erkeklerde testiküler steroidogenezi baskılar. Sonuç olarak üreme yeteneği geri dönüşlü olarak etkilenir.

Etki mekanizması sebebiyle, ELIGARD üreme potansiyeli olan erkeklerde fertilitiyi olumsuz etkileyebilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ELIGARD'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin araştırmalar yapılmamıştır.

Tedavinin olası yan etkileri olan ya da altta yatan hastalıktan kaynaklanan bitkinlik, baş dönmesi ve görme bozuklukları, araç ve makine kullanma yeteneğinin bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

ELIGARD ile görülen advers reaksiyonlar, yani bazı hormon düzeylerindeki artış ve düşüşler, temel olarak leuprorelin asetatın spesifik farmakolojik etkisine bağlıdır. En sık bildirilen advers reaksiyonlar sıcak basması, bulantı, bitkinlik ve yorgunluk ile enjeksiyon yerindeki geçici lokal iritasyondur. Hafif veya orta sıcak basmaları hastaların yaklaşık %58'inde ortaya çıkmaktadır.

İlerlemiş prostat karsinomu olan hastalarda ELIGARD ile yürütölen klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar MedDRA sistem-organ sınıfı ve sıklığına göre řu yaklaşımla rapor edilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

ELIGARD ile yapılan klinik araştırmalarda bildirilen advers reaksiyonlar:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Nazofarenjit
Yaygın olmayan : İdrar yolu enfeksiyonu, lokal deri enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Hematolojik değişiklikler (kırmızı kan hücresi sayısı ve hematokritte azalma), anemi (hemoglobinde azalma)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Diabetes mellitusta kötöleşme

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan : Anormal rüyalar, depresyon, azalmış libido

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Sersemlik hali, baş ağrısı, hipoestezi, insomnia, tat alma bozukluğu, koku alma bozukluğu, vertigo
Seyrek : Anormal istemsiz hareketler

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor : QT uzaması (Bkz. Bölüm 4.4)

Vasköler hastalıklar

Çok yaygın : Sıcak basması
Yaygın olmayan : Hipertansiyon, hipotansiyon

Seyrek : Senkop, kollaps

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Rinore, dispne
Bilinmiyor : İnterstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Bulantı, diyare, gastroenterit / kolit
Yaygın olmayan : Konstipasyon, ağız kuruluğu, dispepsi, kusma
Seyrek : Şişkinlik, geğirme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın : Ekimozlar, eritem
Yaygın : Pruritus, gece terlemeleri
Yaygın olmayan : Ciltte ıslaklık, terlemede artış
Seyrek : Alopesi, deri döküntüsü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji, ekstremitte ağrısı, miyalji, rigor, zayıflık
Yaygın olmayan : Sırt ağrısı, kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın : Seyrek idrara çıkma, idrar yapmada güçlük, dizüri, noktüri, oligüri
Yaygın olmayan : Mesane spazmı, hematüri, idrara çıkma sıklığında artış, üriner retansiyon

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın : Meme hassasiyeti, testiküler atrofi, testis ağrısı, infertilite, meme hipertrofisi, ereksiyon bozukluğu, penis boyutunda azalma
Yaygın olmayan : Jinekomasti, impotans, testiküler bozukluk
Seyrek : Meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın : Yorgunluk, enjeksiyon yerinde yanma, enjeksiyon yerinde parestezi
Yaygın : Bitkinlik, enjeksiyon yerinde ağrı, enjeksiyon yerinde morarma, enjeksiyon yerinde iğne batmaları,
Yaygın olmayan : Enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde endürasyon, letarji, ağrı, ateş
Seyrek : Enjeksiyon yerinde ülserasyon
Çok seyrek : Enjeksiyon yerinde nekroz

Araştırmalar

Yaygın : Kan kreatinin fosfokinaz artışı, uzamış koagülasyon zamanı
Yaygın olmayan : Alanin aminotransferazda artış, kan trigliseridlerinde artış, uzamış protrombin zamanı, kilo artışı

Leuprorelin asetat tedavisi ile genellikle ortaya çıktığı bildirilmiş olan diğer advers reaksiyonlar şunlardır: periferik ödem, pulmoner embolizm, palpasyonlar, miyalji, kas

zayıflığı, deri hasasiyetinde değişiklik, titreme, döküntü, amnezi ve görme bozuklukları. Bu sınıftaki ürünlerin uzun süreli kullanımı ile kas atrofisi gözlenmiştir.

Önceden mevcut hipofiz apopleksisinde infarkt hem kısa, hem uzun etkili GnRH agonistleri ile tedavi sonrasında seyrek olarak raporlanmıştır. Trombositopeni ve lökopeni de seyrek olarak raporlanan advers reaksiyonlar arasındadır. Glukoz toleransında değişiklikler bildirilmiştir.

GnRH agonist analogunun uygulanmasından sonra konvülsiyonlar bildirilmiştir (*Bölüm 4.4.*).

ELIGARD enjeksiyonundan sonra bildirilen lokal advers olaylar, derialtı enjeksiyon yoluyla uygulanan benzer ürünlerle ilişkili olarak sıklıkla bildirilen tipik olaylardır.

Genel olarak, derialtı enjeksiyonu takiben ortaya çıkan bu lokalize advers olaylar hafiftir ve kısa süreli olarak tanımlanmıştır.

GnRH agonist analogunun uygulanmasından sonra nadiren anaflaktik/anaflaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir.

Kemik yoğunluğundaki değişiklikler

Tıbbi literatürde, orşiektomi uygulanan ya da GnRH analogu ile tedavi edilen erkek hastalarda kemik dansitesinin azaldığı bildirilmiştir. Leuprorelin ile uzun dönemli tedavide, osteoporoz belirtilerinde artış gözlenebilmesi beklenebilecek bir durumdur. Osteoporoza bağlı kırık riskindeki artış konusunda *Bkz. Bölüm 4.4.*

Hastalığın belirti ve semptomlarının alevlenmesi

Leuprorelin asetat ile tedavi, ilk birkaç hafta boyunca hastalığın bulgu ve belirtilerinin alevlenmesine neden olabilmektedir. Vertebra metastazları ve/veya üriner obstrüksiyon ya da hematüri gibi sorunların şiddetlenmesi durumunda, zayıflık ve/veya alt ekstremitelerde parestezi gibi nörolojik sorunlar ya da üriner semptomlarda kötüye gidiş ortaya çıkabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ELIGARD'ın kötüye kullanıma potansiyeli yoktur ve bu nedenle bilinçli doz aşımı beklenmez. Klinik pratikte leuprorelin asetat ile gerçekleşmiş kötüye ilaç kullanımı veya doz aşımına dair bir bildirim bulunmamaktadır.

Ancak ilaca fazla maruz kalımın gerçekleşmesi durumunda, hastanın izlenmesi ve semptomatik destekleyici tedavi uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Gonadotropin salıcı hormon analogları
ATC kodu: L02AE02.

Leuprorelin asetat, doğal olarak üretilen gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'un sentetik bir nonapeptid agonistidir. Sürekli olarak uygulandığında hipofizer gonadotropin sekresyonunu inhibe eder ve erkeklerde testiküler steroidogenezi baskılar. Bu etki, tıbbi ürün tedavisinin bırakılmasından sonra geri dönüşlüdür. Ancak bu agonist, doğal hormona kıyasla daha büyük bir potense sahiptir ve testosteron düzeylerinin düzelmesine kadar geçen süre hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir.

Leuprorelin asetatın uygulanması ilk olarak dolaşımdaki luteinleştirici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde bir artışla sonuçlanır ve bu da erkeklerdeki gonadal steroidler, testosteron ve dihidrotestosteron düzeylerinde geçici bir artışa yol açar. Leuprorelin asetatın sürekli olarak uygulanması, LH ve FSH düzeylerinde bir düşüşe neden olur. Erkeklerde testosteron kastrasyon eşliğinden (≤ 50 ng/dL) daha düşük bir düzeye inmektedir. Bu düşüşler, tedavinin başlangıcından sonra üç ila beş hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Altıncı aydaki ortalama testosteron düzeyleri $6,1 (\pm 0,4)$ ng/dL olarak saptanmıştır ve bu, bilateral orşiektomiye takiben elde edilen düzeylerle karşılaştırılabilir bulunmuştur. Pivotal klinik araştırmada 7,5 mg'lık tam doz leuprorelin uygulanan tüm hastalar 6 haftada, %94'ü 28. güne %98'i 35. güne kadar kastrasyon düzeylerine ulaşmıştır. Hastaların büyük bir çoğunluğunda gözlenen testosteron düzeyleri 20 ng/dL'nin altında kalmıştır, ancak bu düşük düzeylerin tam yararı henüz saptanmamıştır. PSA düzeyleri altı ayda %94 oranında düşüş göstermiştir.

Uzun dönemli araştırmalar, tedavinin sürdürülmesinin, yedi yıla varan bir dönem boyunca ve tahminen süresiz olarak kastrasyon düzeyinin altında testosteron sağladığını göstermiştir.

Klinik çalışma programı sırasında tümör boyutu direkt olarak ölçülmemiştir, ancak ELIGARD için ortalama PSA'da elde edilen %94'lik bir azalma ile dolaylı olarak yararlı bir tümör yanıtının var olduğu saptanmıştır.

Lokal ileri evre prostat kanseri olan 970 hasta (ağırlıklı olarak T2c-T4 ve biraz da T1c-T2b patolojik bölgesel nodal hastalığı olanlar) üzerine yapılmış bir faz 3 randomize klinik çalışmada, hastaların 483'ü radyoterapi ile birlikte kısa dönem (6 ay) ve 487'si uzun dönem (3 yıl) androjen supresyon tedavisi almıştır. Kısa dönem ve uzun dönem supresyon tedavisi alan hastalar arasında GnRH agonisti (triptorelin veya goserelin) ile birlikte eş zamanlı ve adjuvan tedavi sonuçları non-inferiorite açısından karşılaştırılmıştır. 5-yıllık genel mortalite kısa dönem ve uzun dönem hastalarında sırasıyla %19 ve %15,2 olarak saptanmıştır. Üst seviye %95,71 güven aralığı (GA) 1,79 veya çift yönlü %95,71 GA 1,09-1,85 (non-inferiorite için $P=0,65$) olan Tehlike Oranı=1,42 değerinde, radyoterapi artı 3 yıllık androjen deprivasyonu sağlayan tedavi alanlara kıyasla radyoterapi ile birlikte 6 aylık androjen deprivasyonu sağlayan tedaviyi alanlarda daha düşük sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Uzun dönem ve kısa dönem tedavi alanların 5-yıllık genel sağkalımı değerleri sırasıyla %84,8 ve %81 olarak saptanmıştır. QLQ-C30 ile ölçülen genel yaşam kalitesi değerlerinde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($P=0,37$). Sonuçlarda lokal ileri evre tümörleri olan hastalar ağırlıktadır.

Yüksek riskli lokalize prostat kanserindeki endikasyon kanıtları leuprorelin asetatın da dahil olduğu GnRH analogları ile birlikte radyoterapi yapılmış olan çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Yayımlanmış olan 5 çalışmanın klinik verileri analiz edilmiştir (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, ve D'Amico ve ark., JAMA, 2004). Bu çalışmaların

hepsinde GnRH analogları ile birlikte radyoterapi verilmesinin yararı gösterilmiştir. Yayınlanmış olan çalışmalarda lokal ileri evre prostat kanserli ve yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalar için endikasyonlarda net ayırt edici noktalar tespit edilememiştir. Klinik veriler, radyoterapiyi takiben 3 yıllık androjen deprivasyonu sağlayan tedavinin radyoterapi sonrası 6 aylık androjen deprivasyonu sağlayan tedaviye kıyasla daha tercih edilebilir olduğunu göstermektedir.

Androjen deprivasyonu sağlayan tedavi önerilen süresi tıbbi kılavuzlarda radyoterapi alan T3-T4 hastalar için 2-3 yıl'dır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

İlerlemiş prostat karsinomu hastalarında, ilk enjeksiyonu takiben ortalama serum leuprorelin konsantrasyonları, enjeksiyondan 4,8 saat sonra 25,3 ng/mL'ye (C_{maks}) ulaşmaktadır. Her bir enjeksiyonu takiben ortaya çıkan ilk artıştan sonra (her bir dozdan sonraki 2-28 günler-arasında plato fazı), serum konsantrasyonları nispeten sabit kalmaktadır (0,28-1,67 ng/mL). Tekrarlanan doz uygulamalarında birikim olduğuna dair herhangi bir kanıtı saptanmamıştır.

Dağılım

Sağlıklı erkek gönüllülere uygulanan intravenöz bolus enjeksiyonu takiben leuprorelinin ortalama kararlı durum dağılım hacmi 27 litre olarak saptanmıştır. *In vitro* olarak insan plazma proteinlerine bağlanma oranı %43 ila %49 arasında değişmektedir.

Biyotransformasyon

ELIGARD ile hiçbir ilaç metabolizması çalışması yapılmamıştır.

Eliminasyon

Sağlıklı erkek gönüllülerde, intravenöz yolla bolus şeklinde uygulanan 1 mg'lık leuprorelin asetat dozunun ortalama sistemik klerensinin 8,34 L/saat ve çift kompartmanlı bir model temel alınarak terminal eliminasyon yarılanma ömrünün ise yaklaşık 3 saat olduğu gösterilmiştir.

ELIGARD ile eliminasyon araştırmaları yapılmamıştır.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum

Enjekte edilen ELIGARD ürününün etkin maddesi leuprorelin'in farmakokinetik salım profili yavaş salımlı bir polimer formülasyonu özellikleri nedeniyle zaman içinde doğrusal değildir. Her bir ELIGARD dozaj formülasyonu doğrusal olmayan bir salım karakteristiğine sahiptir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Leuprorelin asetat ile yapılan klinik öncesi araştırmalarda, bilinen farmakolojik özelliklerine dayanarak, her iki cinsiyette de üreme sistemi üzerinde beklenen etkiler elde edilmiştir. Bu etkilerin tedavinin kesilmesinden ve uygun bir rejenerasyon döneminden sonra normale döndüğü gösterilmiştir. Leuprorelin asetat teratojenisite göstermemiştir. Tavşanlarda, leuprorelin asetatın üreme sistemi üzerindeki farmakolojik etkileriyle tutarlı olarak, embriyotoksisite/letalite gözlenmiştir.

Karsinogenisite araştırmaları 24 ay süresince sıçanlar ve fareler üzerinde yapılmıştır. Sıçanlarda, 0,6 ila 4 mg/kg/gün şeklindeki dozların derialtı yoluyla uygulanmasından sonra, hipofiz apopleksisinde dozla bağlantılı bir artış gözlenmiştir. Farelerde bu tip bir etki gözlenmemiştir.

Leuprorelin asetat ve ilgili bir aylık ürün ELIGARD, *in vitro* ve *in vivo* olarak yürütölen bir dizi analizde mutajenik bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çözücü (şiringa A) : 50:50 Poli (DL-laktik-ko-glikolit)

N-metil-2-pirolidon

Toz (şiringa B) : Bulunmamaktadır

6.2 Geçimsizlikler

şiringa B'de bulunan leuprorelin, yalnızca şiringa A'daki çözücü ile karıştırılmalı ve diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış ambalaj: 24 ay

Ürün buzdolabından çıkarıldıktan sonra orijinal ambalajında oda sıcaklığında (25⁰C'nin altında) dört haftaya kadar saklanabilir.

Tablalardan birinin açılmasını takiben, toz ve çözücü hemen kullanıma hazırlanmalı ve hastaya verilmelidir.

Steril çözücü ile kullanıma hazırlanan ürün, mikrobiyolojik açıdan ve çözeltinin viskozitesinin zamanla artması sebebiyle derhal uygulanmalıdır. Sadece tek kullanımlıktır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2⁰C-8⁰C arasındaki sıcaklıklarda) ve nemden korumak amacıyla orijinal ambalajında saklayınız.

Bu ürün, enjeksiyondan önce oda sıcaklığında olmalıdır. Kullanılmadan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılmalıdır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra bu ürün, orijinal ambalajında oda sıcaklığında (25⁰C'nin altında) dört haftaya kadar saklanabilir.

Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İki kullanıma hazır şiringa vardır; biri toz içeren siklik olefin kopolimer şiringa (şiringa B) ve diğeri çözücü içeren polipropilen şiringa (şiringa A) İki şiringa birlikte bir karışım sistemi meydana getirir.

Şırınga A termoplastik kauçuk pistonu sahiptir ve polietilen veya polipropilen Luer-Lock kapakla kapatılmıştır. Şırınga B'nin enjektör ucu kabı bromobütül kauçuktan oluşmaktadır ve iki piston ucu klorobütül kauçuktan imal edilmiştir.

Bir kit, karton kutu içinde iki adet ısıyla şekillendirilmiş tabladan oluşmaktadır. Bir tabla, kullanıma hazır polipropilen Şırınga A, büyük piston ve nem tutucu poşet içerir. Diğer tabla, kullanıma hazır siklik olefin kopolimer Şırınga B, bir adet steril iğne ve bir adet silikon nem tutucu poşet içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanıma hazırlama:

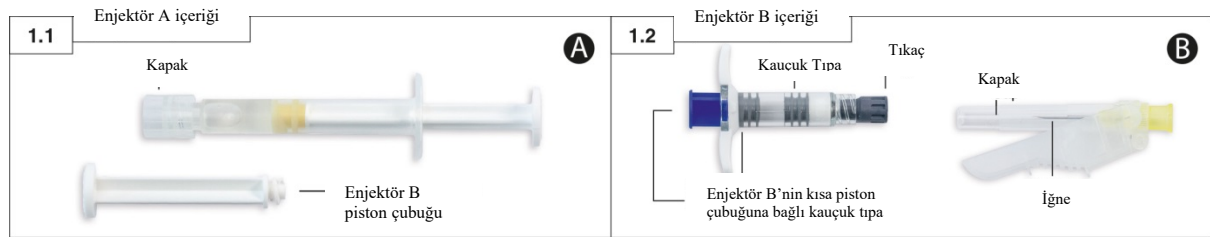
Ürünü, kullanımdan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkararak oda sıcaklığına gelmesini bekleyiniz.

İlk olarak hastayı enjeksiyon için hazırlayınız, ardından aşağıdaki talimatları uygulayarak ürünün hazırlığını yapınız. Ürün doğru şekilde sulandırılmadığı takdirde klinik etkililik görülmeyebilir.

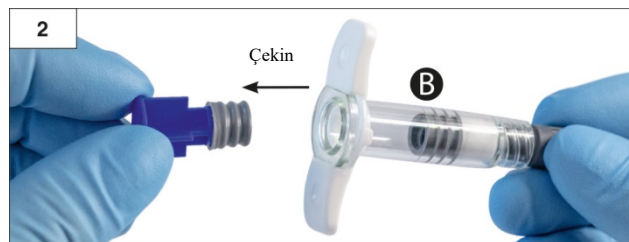
Eğer ürün uygun teknik kullanılarak hazırlanmadıysa, ürünün hatalı sulandırılması sebebiyle olabilecek klinik etkililik eksikliğinden dolayı ürün hastaya uygulanmamalıdır.

Diğer benzer ajanlar gibi, karıştırma ve uygulama sürecince eldiven kullanımı önerilmektedir.

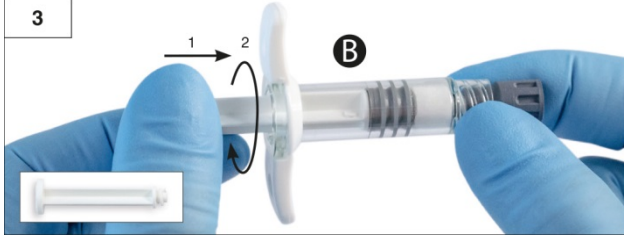
Adım 1: Her iki tablayı açın (folyoyu, küçük bir baloncuk ile belirginleştirilmiş köşeden yırtın) ve içindekileri (Şırınga A (Şekil 1.1) ve Şırınga B'yi (Şekil 1.2) içeren iki tabla) temiz bir alana boşaltın. Nem çekici torbaları atın.



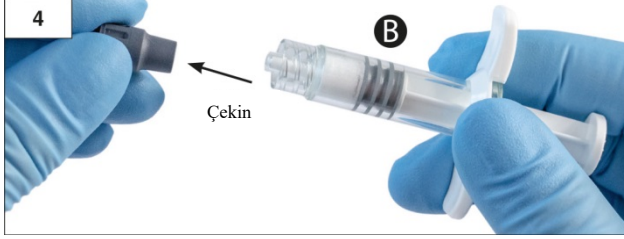
Adım 2: Şırınga B'de (Şekil 2) mavi renkli kısa piston çubuğunu, takılı gri renkli tıpa ile birlikte **çekin**. **İki tıpayı çevirerek açmaya çalışmayın. İki tıpa da takılı iken ürünü karıştırmaya çalışmayın!**



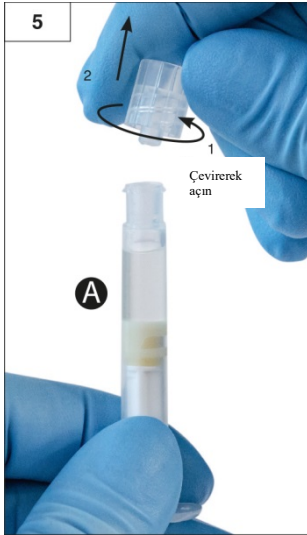
Adım 3: Şırınga B beyaz piston çubuğunu, Şırınga B'de kalan gri tıpayı nazikçe sıkın (Şekil 3).



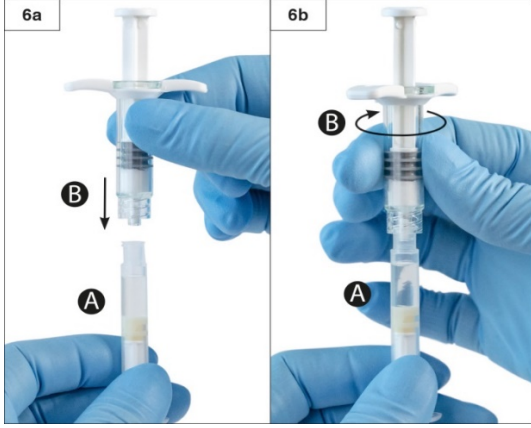
Adım 4: Şırınga B’de gri renkli kauçuk kapağı çıkarın ve enjektörü bırakın (Şekil 4).



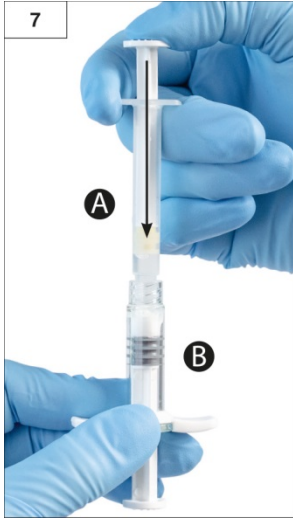
Adım 5: Sıvı sızmaması için Şırınga A'yı dikey konumda tutun ve Şırınga A'dan şeffaf kapağı çevirerek çıkarın (Şekil 5).



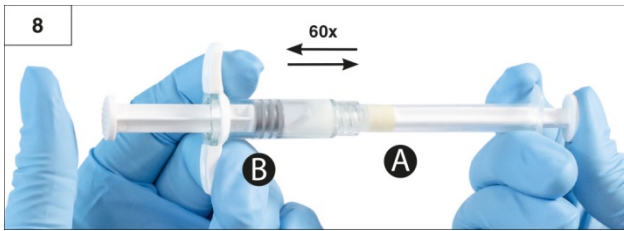
Adım 6: İki enjektörü içeri doğru bastırarak ve sabitlenene kadar Şırınga B'yi Şırınga A üzerine sıkarak birleştirin (Şekil 6a ve 6b). **Aşırı sıkmayın.**



Adım 7: Bağlanan üniteyi ters çevirin ve Şırınga A'nın sıvı içeriğini tozu (leuprorelin asetat) içeren Şırınga B'ye enjekte ederken Şırınga B altta olacak şekilde enjektörleri dikey şekilde tutmaya devam edin (Şekil 7).



Adım 8: Her iki enjektörün içeriklerini, homojen ve viskoz bir çözelti elde etmek için yatay konumda ileri ve geri yönde nazikçe iterek (toplam 60 defa, yaklaşık 60 saniye sürer) ürünü tamamen karıştırın (Şekil 8). Enjektör sistemini bükmeyin (enjektörleri kısmen açabileceğiniz için bu durum sızıntıya neden olabilir).

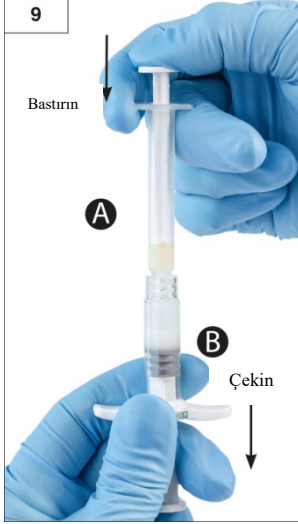


Tamamen karıştırıldığında viskoz çözelti renksiz ile beyaz ile açık kahverengi (beyaz ile açık sarının tonları dahil) renkte görünecektir.

Önemli: Ürün zaman geçtikçe daha viskoz hale geldiğinden, karıştırdıktan sonra hemen bir sonraki adıma geçiniz. Karıştırılmış ürünü soğutucuya koymayın.

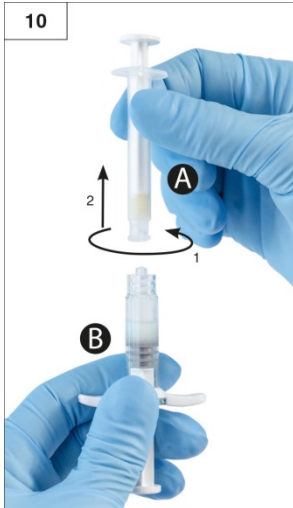
Lütfen dikkat: Ürün, anlatıldığı şekilde karıştırılmalıdır; çalkalama işlemi ürünün yeterince karışmasını SAĞLAMAZ.

Adım 9: Şırınga B altta olacak şekilde enjektörleri dikey konumda tutun. Enjektörler güvenli şekilde birleşmiş kalmalıdır. Şırınga A pistonuna bastırarak ve Şırınga B pistonunu hafifçe çekerek, karıştırılmış ürünün tamamını Şırınga B'ye (kısa, geniş enjektör) çekin (Şekil 9).



Adım 10: Şırınga A pistonunu bastırmaya devam ederken Şırınga A'yı çevirerek çıkarın (Şekil 10). Ürünün sızmadığından emin olun; aksi halde iğne, takıldığında tam olarak sabitlenmez.

Lütfen dikkat: Formülasyonda bir tane büyük veya birkaç tane küçük hava kabarcığı kalabilir, bu kabul edilebilir bir durumdur. **Ürün kaybolacağından lütfen bu aşamada Şırınga B'deki hava kabarcıklarını püskürtmeyin!**



Adım 11:

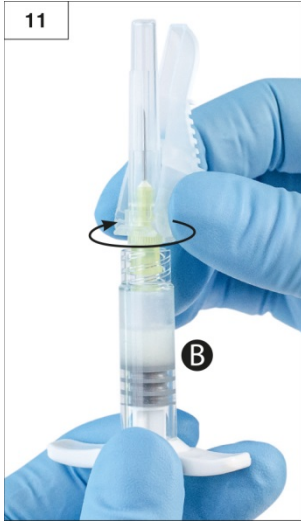
- Şırınga B'yi dik konumda tutun ve ürün kaybını engellemek için beyaz pistonu arkadan destekleyin.
- Arka kağıt etiketini soyarak güvenlik iğnesi paketini açın ve güvenlik iğnesini çıkartın. Hareketli güvenlik kalkanından çıkarmayınız.

- Enjektörü tutarak güvenlik iğnesini Şırınga B'ye sabitleyin ve iğne sabitlenene kadar saat yönünde yaklaşık üç çeyrek tur hafifçe döndürün. (Şekil 11)

İğne başlığında meydana gelecek herhangi bir çatlak enjeksiyon esnasında sızıntıya neden olabileceğinden dolayı iğne gereğinden fazla sıkmayın.

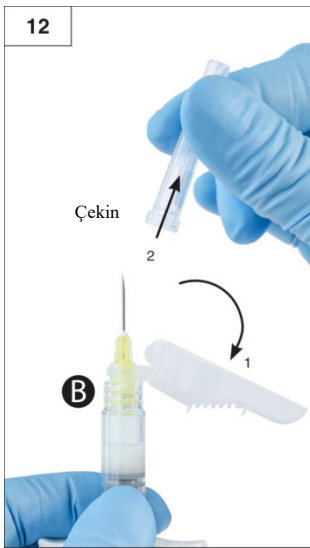
İğne başlığının çatlaması, hasar görmesi veya herhangi bir sızıntı olması halinde ürün kullanılmamalıdır. Hasarlı iğne yenisi ile değiştirilmemeli ve ürün enjekte edilmemelidir. Tüm ürün güvenli bir şekilde imha edilmelidir.

İğne başlığının hasar görmesi halinde yeni bir ikame ürün kullanılmalıdır.



Adım 12: Uygulama öncesinde, güvenlik kalkanını iğneden çıkartın ve koruyucu iğne kapağını çekin (Şekil 12).

Önemli: Uygulamadan önce güvenlik iğnesi mekanizmasını çalıştırmayın.



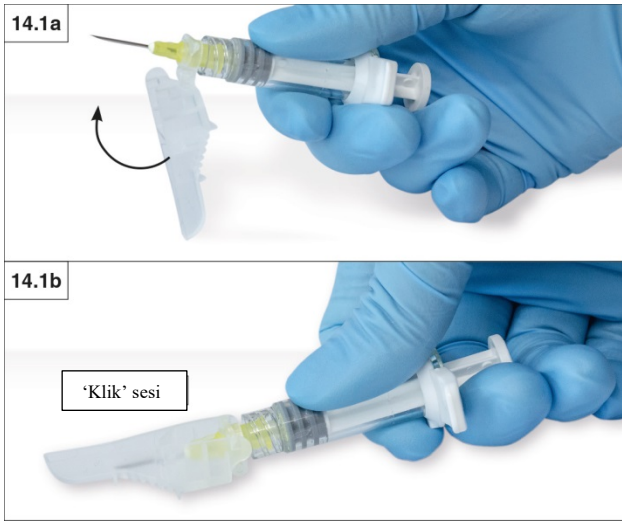
Adım 13: Uygulama öncesinde, Şırınga B'deki büyük hava kabarcıklarını püskürtün. Güvenlik kalkanını iğneden uzaktayken Ürünü subkutan yolla uygulayın. Şırınga B'deki ürünün tamamının enjekte edildiğinden emin olun.

Adım 14: Enjeksiyonun ardından, aşağıda listelenen aktivasyon yöntemlerinden birini kullanarak güvenlik kalkanını kilitleyin.

1. Düz zemin üzerinde kapatma

İğneyi kapatmak ve güvenlik kalkanını kilitlemek için güvenlik kalkanını, düz tarafı aşağı gelecek şekilde düz bir yüzeye bastırın (Şekil 14.1a ve b).

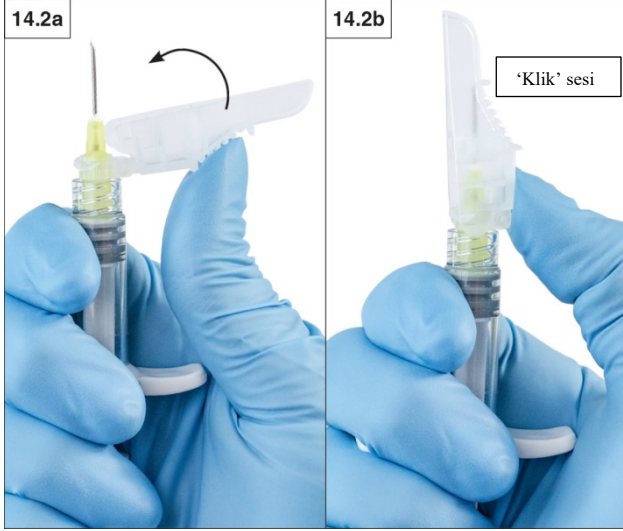
Kilitlendiğini, elinizle ve çıkan "klik" sesi ile kontrol edin. Kilitli konum iğne ucunu tamamen kapatacaktır (Şekil 14.1b).



2. Parmağınızla kapatma

Parmağınızı güvenlik kalkanının üzerine koyun (Şekil 14.2a), iğne ucunu kapatın ve güvenlik kalkanını kilitleyin.

Kilitlendiğini, elinizle ve çıkan "klik" sesi ile kontrol edin. Kilitli konum iğne ucunu tamamen kapatacaktır (Şekil 14.2b).



Adım 15: Güvenlik kalkamı kilitlendiğinde, derhal iğneyi ve enjektörü, onaylı bir tıbbi atık kutusuna atın.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.
No:36 Kapaklı / TEKİRDAĞ
Tel: 0 282 999 16 00
Faks: 0 282 999 16 61

8. RUHSAT NUMARASI

2022/126

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2022
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ