KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELIGARD® 22.5 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 20,87 mg leuprorelin'e eşdeğer miktarda 22,5 mg leuprorelin asetat içerir.
Şırınga A: ELIGARD 22.5 mg'ın rekonstitüsyonu için 490 mg steril çözücü içerir.
Şırınga B: 32,6 mg leuprorelin asetat içerir.
490 mg çözücü ile karıştırıldıktan sonra 22.5 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 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, üç ayda bir kez derialtı enjeksiyon şeklinde uygulanır. Enjekte edilen solüsyon, üç 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 antijenin (PSA) 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 edilebilir.

Uygulama şekli:
ELIGARD, sadece bu prosedürlere aşina 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, pediatrik 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 sulandırmasına 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* ve *Bölüm 4.6*

Androjen deprivasyon tedavisi QT aralığını uzatabilir:
QT uzaması geçmişi 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 düşünülmelidir. 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 testosteron eksikliği 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 bildirilmişir. 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.

Metabolik değişiklikler: 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. GnRH agonisti ile ilişkili metabolik değişiklikler arasında yağlı karaciğer hastalığı da bulunabilir.

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.

İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon: Leuprorelin alan hastalarda idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri) bildirilmiştir. Hastalar şiddetli veya tekrarlayan baş ağrısı, görme bozuklukları ve tinnitus dahil olmak üzere idiyopatik intrakranial hipertansiyonun belirti ve bulguları konusunda uyarılmalıdır. İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon meydana gelirse, leuprorelin tedavisinin durdurulması düşünülmelidir.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar: Leuprorelin tedavisiyle ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve Toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir; bunlar yaşamı tehdit edici veya ölümcül olabilir. Reçete sırasında hastalara belirti ve semptomlar bildirilmeli ve şiddetli cilt reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve semptomlar ortaya çıkarsa, leuprorelin derhal kesilmeli ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir (uygun şekilde).

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'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 bulgular ve etki mekanizması baz alındığında, ELIGARD gebe bir kadına uygulandığında fetüste hasara yol açabilir. Gebe kadınlarda, ilaçla ilişkili risk hakkında bilgi sağlayacak bir veri mevcut değildir. 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 anomallikler gözlenmiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda artmış fetal mortalite ve fetüsün ağırlığında düşüş 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 üretme potansiyeli olan erkeklerde fertiliteyi 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 yürütülen klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

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

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥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 kötüleşme

Psikiyatrik hastalıkları

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

Bilinmiyor : idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri) (*Bkz. Bölüm 4.4*)

Kardiyak hastalıkları
Bilinmiyor : QT uzaması *(Bkz. Bölüm 4.4*)

Vasküler 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
Bilinmiyor : Stevens-Johnson sendromu/Toksik Epidermal Nekroliz (SJS/TEN) (*Bkz. Bölüm 4.4*), Toksik Deri Döküntüsü, Eritema Multiforme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın : Artralji, ekstremite 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, palpitasyonlar, 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 analoğunun uygulanmasından sonra konvülsiyonlar bildirilmiştir. *(Bkz. 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 analoğunun 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 (b*kz. 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 kullanılma 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 eşiğinden (≤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 10,1 (± 0,7) ng/dL olarak saptanmıştır ve bu, bilateral orşiektomiyi takiben elde edilen düzeylerle karşılaştırılabilir bulunmuştur. Pivotal klinik araştırmada 22,5 mg'lık tam doz leuprorelin uygulanan bir hasta dışında tüm hastalarda 5 haftada, %99'unda 28.güne kadar kastrasyon düzeylerine ulaşılmıştır. 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 %98 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 %98'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. Yayınlanmış 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 risk 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 4,6 saat sonra 127 ng/mL'ye (C_{maks}) ulaşmaktadır. Her bir enjeksiyonu takiben ortaya çıkan ilk artıştan sonra (her bir dozdan sonraki 3-84 günler arasında plato fazı), serum konsantrasyonları nispeten sabit kalmaktadır (0,2-2 ng/mL). Tekrarlanan doz uygulamalarında birikim olduğuna dair herhangi bir kanıta saptanmamıştır.

Dağılım

Sağlıklı erkek gönüllülere uygulanan intravenöz bolus enjeksiyonu takiben leuprorelinin ortalama kararlı durum dağılım hacmi 27 litre olarak saptanmıştır. *İn 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 eliminiasyon çalışmaları 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.

Karsinojenisite 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 üç aylık ürün ELIGARD, *in vitro* ve *in vivo* olarak yürütülen bir dizi analizde mutajenik bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çözücü (Şırınga A) : 75:25 Poli (DL-laktik-ko-glikolit)
N-metil-2-pirolidon
Toz (Şırınga B) : Bulunmamaktadır

6.2 Geçimsizlikler

Şırınga B'de bulunan leuprorelin, yalnızca şırınga 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 (25 °C'nin altında) dört haftaya kadar saklanabilir.

Tablanın 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 (2°C-8°C 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 (25 °C'nin altında) dört haftaya kadar saklanabilir.

Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Birleşik şırınga sistemi şunlardan oluşur:

- Toz içeren bir adet kullanıma hazır siklik olefin kopolimer şırınga (Şırınga B)
- Çözücü içeren bir adet kullanıma hazır polipropilen şırınga (Şırınga A)
- Şırınga A ve Şırınga B için bağlantı kilidi

Şırınga A termoplastik kauçuk piston ucuna sahiptir. Şırınga B'nin piston ucu klorobutil kauçuktan oluşmaktadır.

Bir kit, karton kutu içinde bir adet ısıyla şekillendirilmiş tabladan ve 20-gauge steril iğneden oluşmaktadır. Tabla, bir adet birleşik şırınga sistemi ve bir adet nem tutucu poşet içerir.

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

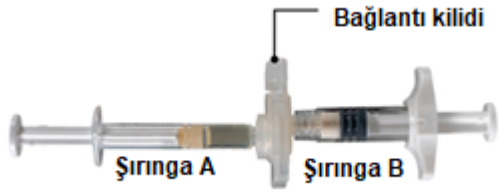
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

Lütfen ilk olarak hastayı enjeksiyon için hazırlayınız, ardından aşağıdaki talimatları uygulayarak ürünün hazırlığını yapınız. Eğer ürün uygun teknik kullanılarak hazırlanmadıysa, ürünün hatalı sulandırılması sebebiyle olabilecek klinik etkililik eksikliğinden dolayı ürün hastaya uygulanmamalıdır.

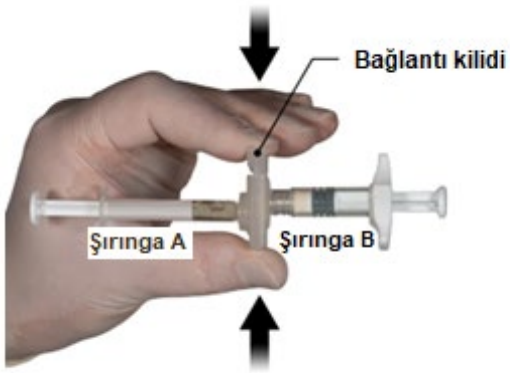
Diğer benzer ajanlar gibi, karıştırma ve uygulama sürecince eldiven kullanımı önerilmektedir.

Adım 1: Temiz bir alanda, folyoyu, köşelerinden yırtarak tablayı açın ve içindekileri çıkartın. Nem çekici torbaları atın. Tabladan, birleşik şırınga sistemini çıkartın (Şekil 1.1). Kağıt ucu geriye doğru soyarak, güvenlik iğne paketini açın (Şekil 1.2). Not: Şırınga A ve Şırınga B bu aşamada henüz hizalanmamalıdır.

Şekil 1.1 Tabla içeriği: Birleşik şırınga sistemi	**Şekil 1.2** Tablanın altında: Güvenlik iğnesi ve iğne başlığı
	

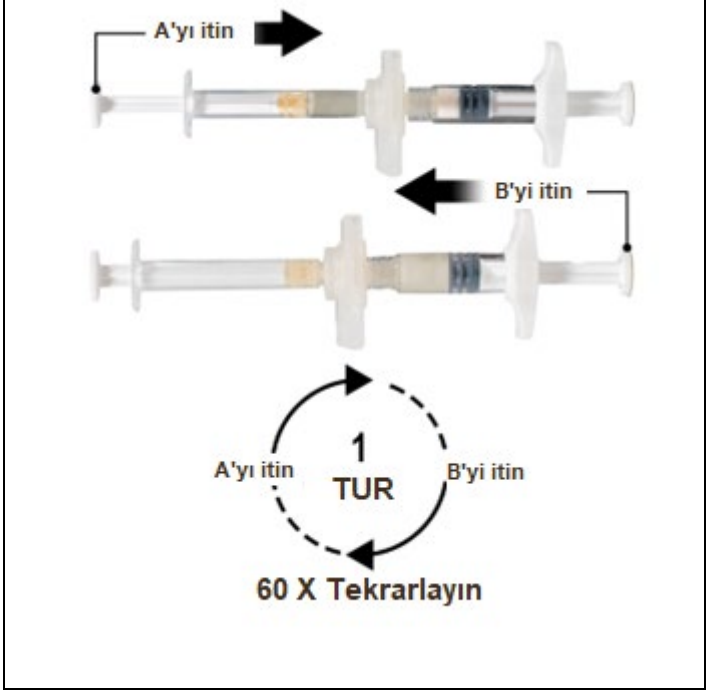
Adım 2: Bağlantı parçası üzerindeki bağlantı kilidini parmağınız ve baş parmağınızla kavrayın ve bir çıt sesi duyana kadar bastırın (Şekil 2). İki şırınga aynı hizaya gelecektir. Bağlantıyı etkinleştirmek için şırınga sisteminin özel bir şekilde yönlendirilmesi gerekmez. Enjektör sistemini bükmeyin (enjektörleri kısmen açabileceğiniz için bunun sızıntıya neden olabileceğini lütfen unutmayın).

Şekil 2



Adım 3: Şırıngaları yatay konumda tutarak Şırınga A'nın sıvı içeriğini Şırınga B'de bulunan leuprorelin asetat tozuna aktarın. Homojen, viskoz bir çözelti elde etmek için, her iki şırınganın içeriğini iki şırınga arasında yatay pozisyonda ileri ve geri yönde nazikçe iterek ürünü 60 **tur** boyunca iyice karıştırın (bir tur, Şırınga A için pistonun bir kez itilmesi ve Şırınga B için pistonun bir kez itilmesidir) (Şekil 3). Enjektör sistemini bükmeyin (enjektörleri kısmen çevirerek çıkarabileceğiniz için bunun sızıntıya neden olabileceğini lütfen unutmayın).

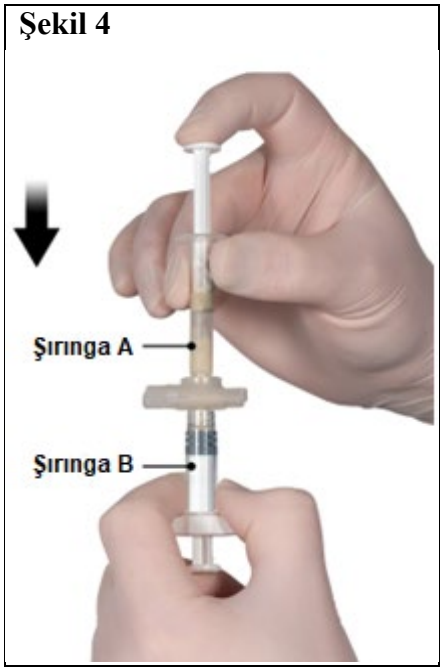
Şekil 3



Tamamen karıştırıldığında viskoz çözelti renksiz ila beyaz ile açık sarı (beyaz ila 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.

Şekil 4



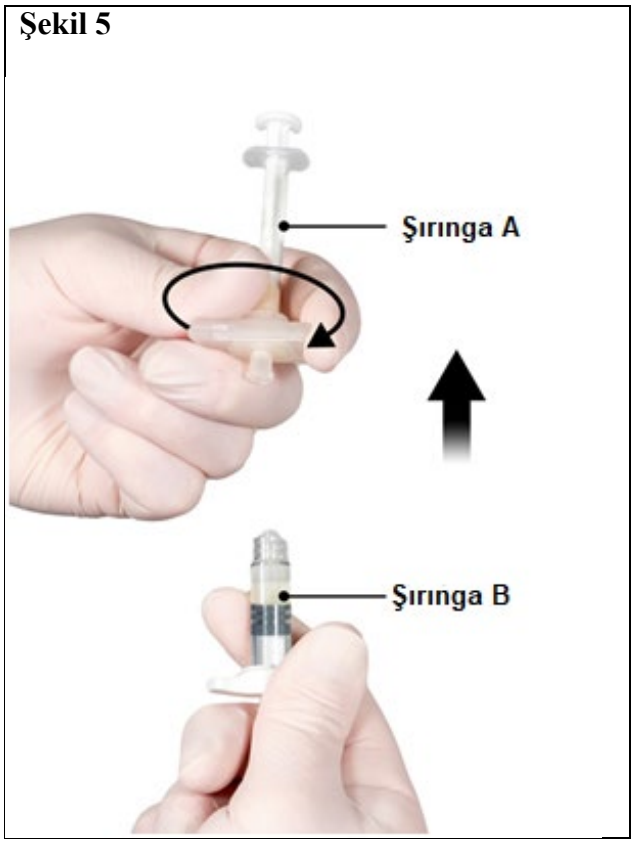
Lütfen dikkat: Ürün, anlatıldığı şekilde karıştırılmalıdır; çalkalama işlemi ürünün yeterince karışmasını SAĞLAMAZ.

Adım 4: Karıştırdıktan sonra, 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 4).

Adım 5: Şırınga A pistonunun tamamen aşağı bastırıldığından emin olarak, bağlantı parçasını tutun ve Şırınga B'den çevirerek çıkartın. Şırınga A bağlantı parçasına, takılı kalacaktır. (Şekil 5). 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!**

Şekil 5



Adım 6:

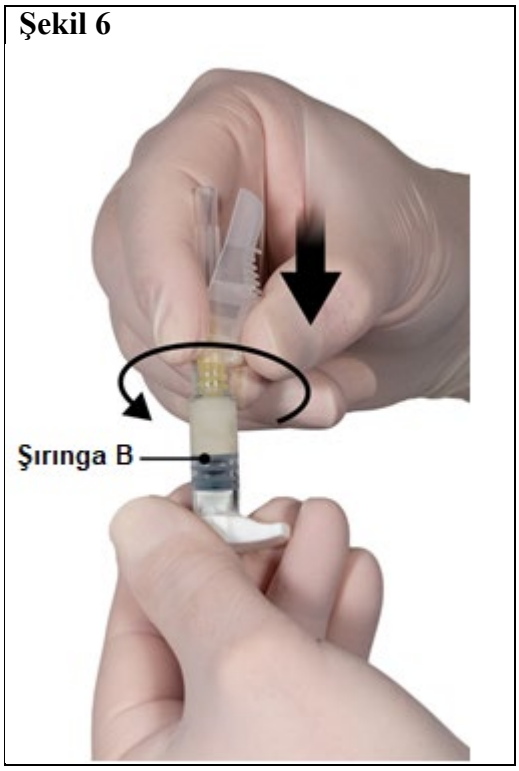
- Şırınga B'yi dik konumda tutun ve ürün kaybını engellemek için beyaz pistonu arkadan destekleyin.
- Enjektörü tutarak güvenlik iğnesini Şırınga B'ye sabitleyin ve iğne sabitlenene kadar saat yönünde yaklaşık üç çeyrek tur hafifçe döndürün. (Şekil 6)

Gereğinden fazla sıkmayın çünkü bu durum, enjeksiyon sırasında ürünün sızmasına neden olacak şekilde iğne başlığının çatlamasına sebebiyet verebilir. İğne çok fazla kuvvet uygulanarak vidalanırsa, güvenlik kalkanı da zarar görebilir.

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.

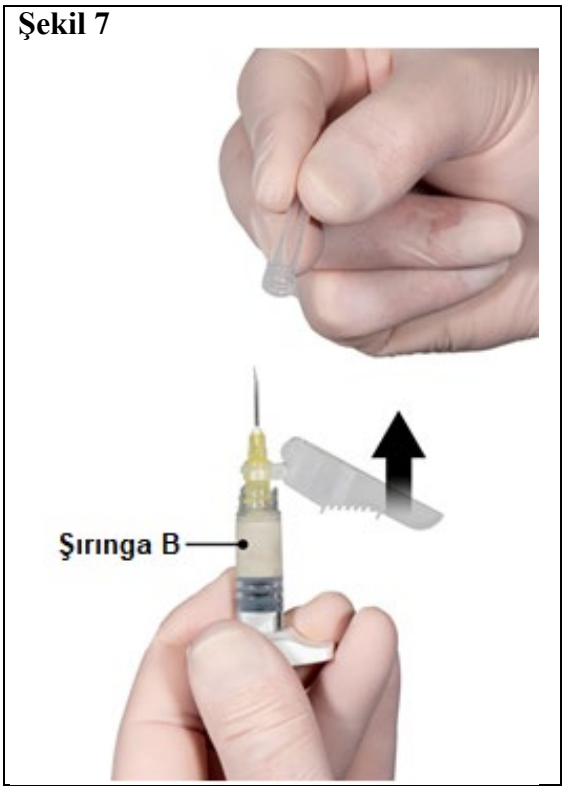
Şekil 6



Adım 7: Uygulamadan hemen önce, güvenlik kalkanını iğneden uzaklaştırın ve koruyucu iğne kapağını çekin (Şekil 7).

Önemli: Uygulamadan önce güvenlik iğnesi mekanizmasını çalıştırmayın. İğne başlığı hasarlı görünüyorsa veya sızıntı varsa, ürün KULLANILMAMALIDIR. Hasarlı iğne DEĞİŞTİRİLMEMELİ ve ürün enjekte EDİLMEMELİDİR. İğne başlığının hasar görmesi durumunda, başka bir ELIGARD kiti kullanın.

Şekil 7

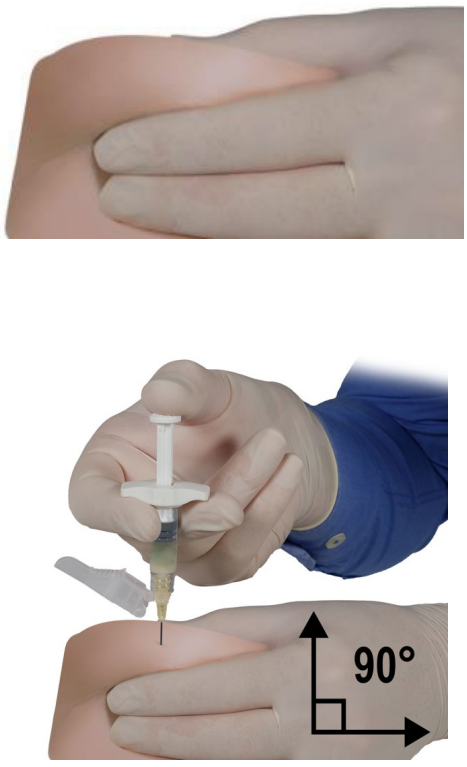


Adım 8: Uygulama öncesinde, Şırınga B'deki **büyük** hava kabarcıklarını püskürtün. Güvenlik kalkanını iğneden uzaktayken ürünü subkutan yolla uygulayın.

Uygulama Prosedürü:

- Aşırı pigment, nodül, lezyon veya vücut tüyü içermeyen ve yakın zamanda kullanılmamış, yeterli miktarda deri altı dokusu bulunan karın, üst kalça veya başka bir enjeksiyon bölgesi seçin.
- Enjeksiyon bölgesini alkollü bir bezle temizleyin (kutuda mevcut bulunmamaktadır).
- Başparmağınızı ve işaret parmağınızı kullanarak, enjeksiyon bölgesinin etrafındaki deri alanını kavrayın ve toplayın.
- Baskın elinizi (yazı yazarken kullandığınız el) kullanarak iğneyi deri yüzeyine 90° açıyla hızlı bir şekilde batırın. Penetrasyon derinliği, deri altı dokunun miktarına ve dolgunluğuna ve iğnenin uzunluğuna bağlı olacaktır. İğne yerleştirildikten sonra deriyi serbest bırakın.
- İlacı yavaş, sabit bir şekilde iterek enjekte edin ve şırınga boşalana kadar pistonu aşağı bastırın. İğneyi çıkarmadan önce Şırınga B'deki ürünün tamamının enjekte edildiğinden lütfen emin olun.
- Piston üzerindeki basıncı korurken, iğneyi, yerleştirme için kullanılanla aynı 90° açıyla hızla geri çekin.

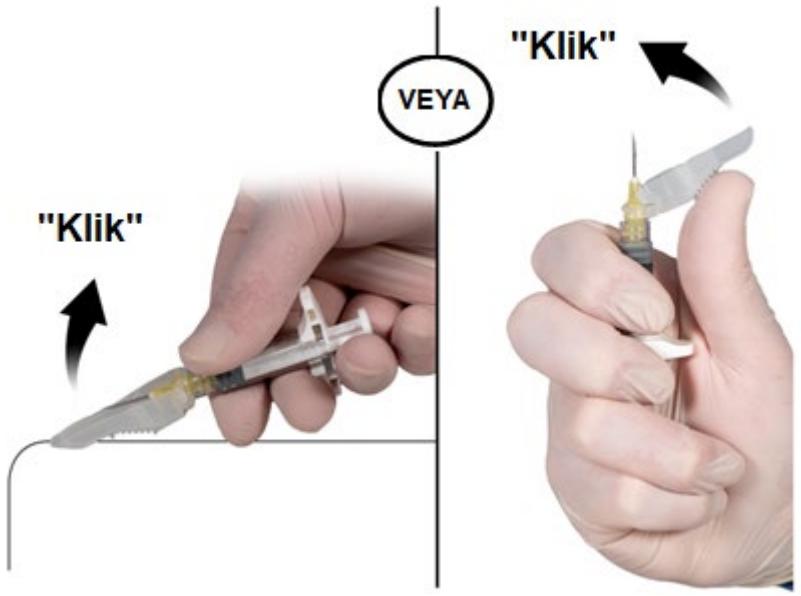
Şekil 8



Adım 9: 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 9a).
Kilitli pozisyonu işitsel ve dokunsal "klik" sesi ile doğrulayın. Kilitli konum iğne ucunu tamamen kapatacaktır.

2. Başparmağınızla kapatma
Parmağınızı güvenlik kalkanının üzerine koyun (Şekil 9b), iğne ucunu kapatın ve güvenlik kalkanını kilitleyin.
Kilitli pozisyonu işitsel ve dokunsal "klik" sesi ile doğrulayın. Kilitli konum iğne ucunu tamamen kapatacaktır.

Şekil 9a **Düz zemin üzerinde kapatma**	**Şekil 9b** **Başparmağınızla kapatma**
	

Güvenlik kalkanı kilitlendiğinde, iğneyi ve enjektörü, derhal 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

2022/127

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2022
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ