

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ELIGARD 22.5 mg enjeksiyonluk çözelti için s.c. toz içeren şırınga ve çözücü içeren şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kullanıma hazır şırınga 20.87 mg leuproreline eşdeğer miktarda 22.5 mg leuprorelin asetat içerir.

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 22.5 mg,

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin erkek

ELIGARD 22.5 mg, 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 22.5 mg ile tedavisi uzun dönemli tedaviyi gerektirmektedir ve remisyon ya da düzelme görüldüğünde bu tedavi kesilmemelidir.

ELIGARD 22.5 mg, tedaviye verilen yanıtı izlemede uygun deneyime sahip bir sağlık uzmanının gözetiminde uygulanmalıdır.

ELIGARD 22.5 mg yüksek riskli lokalize ve lokal ileri evre prostat kanserinin radyoterapi ile birlikte kombine tedavisinde neoadjuvan veya adjuvan terapi olarak kullanılabilir.

ELIGARD 22.5 mg'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 (<%1 testosteron yükselmeleri). Hasta yanıtının suboptimal olması durumunda, serum testosteron düzeylerinin kastrasyon düzeylerine ulaştığı ya da bu düzeylerde kaldığı doğrulanmalıdır. Etkililik eksikliğinin sebebi hatalı hazırlama, rekonstitüsyon veya uygulama olabileceği için, şüpheli veya bilinen uygulama hataları durumunda testosteron seviyeleri incelenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

ELIGARD 22.5 mg, sadece bu prosedürlere aşına olan sağlık profesyonelleri tarafından hazırlanmalı, rekonstitüe edilmeli ve uygulanmalıdır. Bkz. Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler. Eğer ürün düzgün hazırlanmadıysa, uygulanmamalıdır.

Kullanıma hazır olarak sunulan iki steril şırınganın içeriği, ELIGARD 22.5 mg'ın derialtı enjeksiyon yoluyla uygulanmasından hemen önce karıştırılmalıdır.

Hayvan 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 güvenliliği ve etkililiği ortaya konmamıştır (Bkz. Bölüm 4.3). Çocuklara uygulanmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Özel bir uyarı bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

ELIGARD aşağıda belirtilen durumlarda kontrendikedir:

- Leuprorelin asetat'a, diğer GnRH agonistlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halinde.

- Daha önce orşiektomi uygulanmış olan hastalarda (diğer GnRH agonistleri gibi, ELIGARD 22.5 mg cerrahi kastrasyon durumunda serum testosteron düzeylerinde daha fazla düşüşe neden olmaz).
- Omurilik kompresyonu bulunan ya da spinal metastaz bulguları olan prostat kanseri hastalarında tek başına tedavi olarak uygulanması (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).
- Kadınlarda ve pediyatrik hastalarda.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ürünün hatalı rekonstitusyonuna bağlı olarak klinik etkililikte eksiklik gözlenebilir. Hazırlama ve uygulama için talimatlar ve şüpheli veya bilinen uygulama hataları durumunda testosteron seviyelerinin incelenmesi için bakınız 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) fizisyenler, ELIGARD 22.5 mg uygulamasını başlatmadan önce Torsade de pointes potansiyeli dahil olmak üzere fayda risk oranını değerlendirmelidir.

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 üretra veya mesane çıkışında obstrüksiyonu içeren yeni semptomlar görülebilir ya da mevcut semptomlarda kötüleşme ortaya çıkabilir (*Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler*). 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 22.5 mg erkek hastaların serum testosteron düzeylerinde daha fazla düşüşe yol açmaz.

GnRH agonistleri ile üretra obstrüksiyonu ve omurilik kompresyonu olguları bildirilmiştir; bunlar fatal komplikasyonlarla birlikte ya da bu tür komplikasyonlar olmaksızın ortaya çıkan paralize katkıda bulunabilir. 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.

Hastaların bir bölümündeki tümörler, hormon manipülasyonuna karşı duyarlı olmayacaktır. Testosteron supresyonunun yeterli olmasına karşın klinik düzelme olmaması bu durumun belirtisidir ve ELIGARD 22.5 mg ile daha ileri tedavi hasta için yarar sağlamayacaktır.

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

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.

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 rapor edilmiştir. 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.

GnRH agonisti tedavisi uygulanan bazı hastalarda glukoz toleransında değişiklikler olduğu bildirilmiştir. ELIGARD tedavisi sırasında diyabetik hastaların daha sık izlenmesi önerilmektedir.

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 glikolize hemoglobin (HbA1c) periyodik olarak izlenmeli ve hiperglisemi veya diyabet için hali hazırda uygulanan tedavi ile birlikte kontrol edilmelidir.

GnRH agonistleri kullanılan erkeklerde, miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm ve felç bildirilmiştir. Raporlanan 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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ELIGARD 22.5 mg 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 22.5'in eşzamanlı kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi : X

ELIGARD 22.5 mg kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanamaz.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ELIGARD 22.5 mg kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanamaz.

Gebelik dönemi

ELIGARD 22.5 mg kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanamaz.

Laktasyon dönemi

ELIGARD 22.5 mg kadınlarda kontrendike olduğundan uygulanamaz.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ELIGARD 22.5 mg'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 sıcak basmaları hastaların yaklaşık %58'inde ortaya çıkmaktadır.

İlerlemiş prostat karsinomu olan hastalarda ELIGARD ile yürütülen klinik çalışmalar sırasında aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir.

Aşağıdaki advers reaksiyonlar sistem-organ sınıfı ve sıklığa göre şu 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 istenmeyen etkiler:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan : Diabetes mellitusta kötüleşme

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan : Anormal rüyalar, depresyon, azalmış libido

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan : Baş dönmesi, baş ağrısı, hipoestezi, insomnia, tat alma bozukluğu, koku alma bozukluğu
Seyrek : Anormal istemsiz hareketler

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor : QT uzaması (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Sıcak basması
Yaygın olmayan : Hipertansiyon, hipotansiyon
Seyrek : Senkop, kollaps

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan : Rinore, dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Bulantı, diyare
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
Yaygın olmayan : Sırt ağrısı, kas krampları

Böbrek ve idrar 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
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, rigor, zayıflık
Yaygın olmayan	: Enjeksiyon yerinde kaşıntı, letarji, ağrı, ateş
Seyrek	: Enjeksiyon yerinde ülserasyon
Çok seyrek	: Enjeksiyon yerinde nekroz

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın	: Hematolojik değişiklikler
--------	-----------------------------

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 olaylar şunlardır; periferik ödem, pulmoner embolizm, palpasyonlar, miyalji, kas zayıflığı, deri hassasiyetinde değişiklik, titreme, periferik vertigo, döküntü, amnezi ve görme bozuklukları. Önceden mevcut hipofiz apopleksisinde infarkt hem kısa, hem uzun etkili GnRH agonistleri ile tedavi sonrasında seyrek olarak raporlandırılmıştır. Trombositopeni ve lökopeni de seyrek olarak raporlandırılmıştır. Glikoz toleransında değişiklikler raporlandırılmıştır.

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.

Kemik yoğunluğundaki değişiklikler

Tıbbi literatürde, orşiektomi uygulanan ya da GnRH analogları ile tedavi edilen erkek hastalarda kemik dansitesinin azaldığı bildirilmiştir. Leuprorelin ile uzun dönemli tedavide, osteoporoz belirtilerinde artış gözlelenebilmesi beklenebilecek bir durumdur. Osteoporoza bağlı kırık riskindeki artış konusunda *Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.*

Hastalığın belirti ve semptomlarının alevlenmesi

Leuprorelin asetat ile tedavi, ilk birkaç hafta boyunca hastalığın belirti ve semptomlarının 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 (TUFAM)'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 22.5 mg'da, ilacın kötüye kullanılma potansiyeli bulunmamaktadır ve bu nedenle bilinçli doz aşımı beklenmez. Klinik pratikte leuprorelin asetat ile gerçekleşmiş kötüye ilaç kullanımı veya doz aşımına dair olgu raporu bulunmamaktadır. Ancak doz aşımının gerçekleşmesi durumunda, hasta izlenmeli ve semptomatik destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

Leuprorelin asetat, doğal olarak üretilen gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) 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 daha düşük bir düzeye inmektedir (≤ 50 ng/dL). Bu düşüşler, tedavinin başlangıcından sonra üç ila beş hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Altıncı aydaki ortalama testosteron düzeyleri 10,1 ($\pm 0,7$) ng/dL olarak saptanmıştır ve bu, bilateral orşiektomiye takiben elde edilen düzeylerle karşılaştırılabilir bulunmuştur. Pivotal klinik araştırmada 22,5 mg'lık tam doz leuprorelin uygulanan tüm hastalar 5 haftada kastrasyon düzeylerine ulaşmış; bu düzey hastaların %99'unda 28 günde elde edilmiştir. 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 22.5 mg 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 radyasyon terapisi ile birlikte kısa dönem (6 ay) ve 485'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 %19,0 ve %15,2 olarak saptanmıştır. Üst seviye %95,71 güven aralığı (GA) 91,79 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 eksikliği sağlayan tedavi alanlara kıyasla radyoterapi ile birlikte 6 aylık androjen eksikliği sağlayan tedaviyi alanlarda daha düşük sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Uzun dönem ve kısa dönem tedavi alanların 5-yıllık genel sağkalımı değerleri sırasıyla %84,8 ve %81,0 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.'ı., JAMA, 2004). Bu çalışmaların hepsinde GnRH analogları ile birlikte radyoterapi verilmesinin yararı gösterilmiştir. Yayınlanmış olan çalışmalarda lokal iler 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 eksikliği sağlayan tedavinin radyoterapi sonrası 6 aylık androjen eksikliği sağlayan tedaviye kıyasla daha tercih edilebilir olduğunu göstermektedir.

Androjen eksikliği 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. günlerde plato fazı), serum konsantrasyonları nispeten sabit kalmaktadır (0,2-2 ng/mL). Tekrarlanan doz uygulamalarında birikim olduğuna dair herhangi bir kanıt 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

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.

İlacın kullanım şekli, subkütanöz yolla derialtı enjeksiyon şeklinde olduğundan, leuprorelin asetat ile atılım araştırmaları yapılmamıştır.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum

Uygulama yöntemi nedeniyle geçerli değildir.

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 22.5 mg, *in vitro* ve *in vivo* olarak yürütülen bir dizi analizde mutajenik bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çözücü (Şırınga A) : Poli (DL-laktik-ko-glikolik asit) (75:25)
N-Metilpirolidon

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 (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, hemen uygulanmalıdır.

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 çıkartılmalıdır. 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 siklik olefin kopolimer/polipropilen enjektör vardır; Şırınga A çözücü ve Şırınga B toz içerir. İki şırınga birlikte bir karışım sistemi meydana getirir.

Şırınga A termoplastik kauçuk pistonu sahiptir ve polietilen veya polipropilen Luer-Lok kapakla kapatılmıştır. Şırınga B’nin enjektör ucu kabı ve iki piston ucu klorobutil 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 20 ölçek steril iğne ve bir adet silikon nem tutucu poşet içerir.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

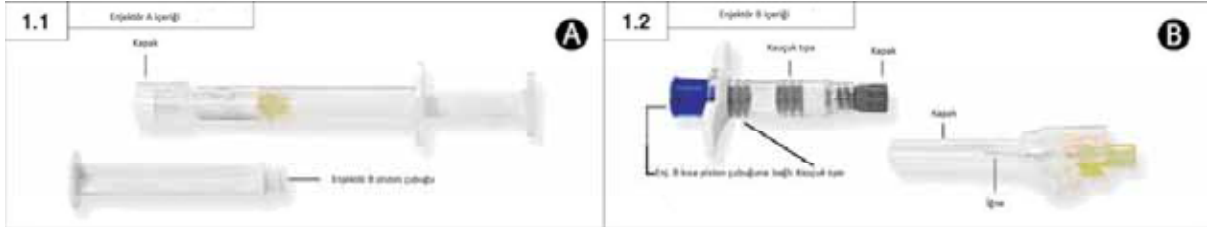
Kullanıma hazırlama:

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

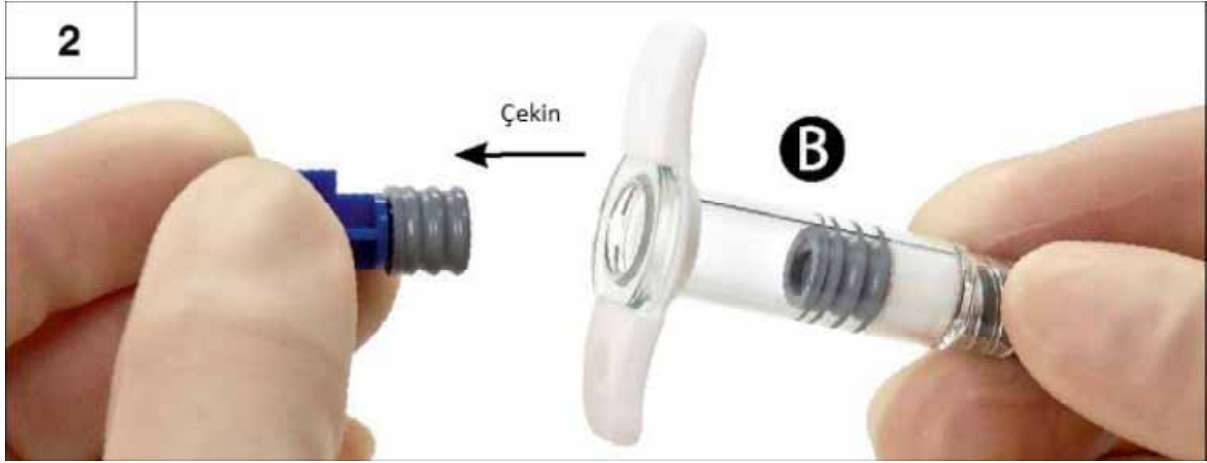
İlk olarak hastayı enjeksiyon için hazırlayınız, ardından aşağıdaki talimatları uygulayarak ürünün hazırlığını yapınız. Ürün doğru şekilde sulandırılmadığı takdirde klinik etkililik görülmeyebilir.

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

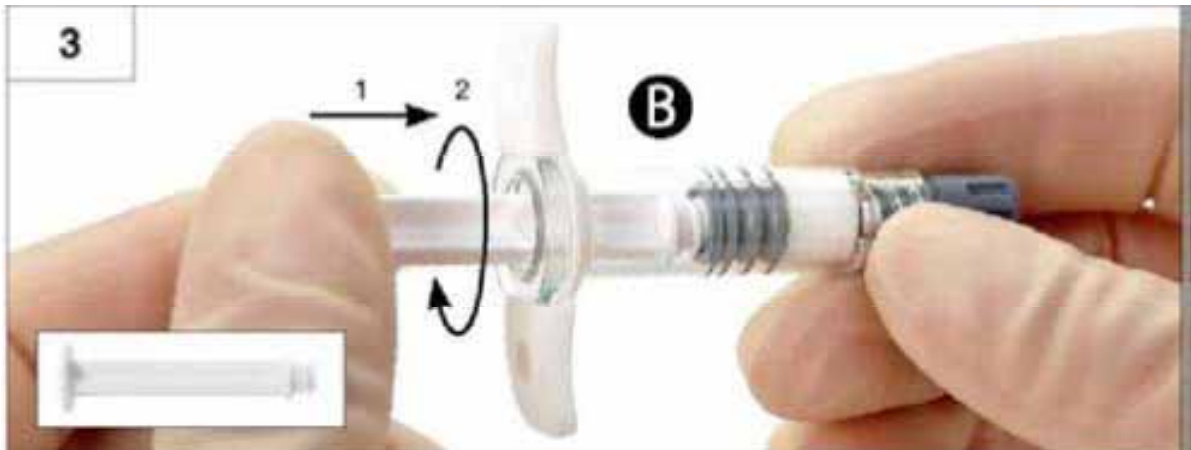
Adım 1: Her iki tablayı açın (folyoğu, küçük bir baloncuk ile belirginleştirilmiş köşeden yırtın) ve içindikileri temiz bir alana boşaltın (Şırınga A (Şekil 1.1) ve Şırınga B'yi (Şekil 1.2) içeren iki tabla.) Nem çekici torbaları atın.



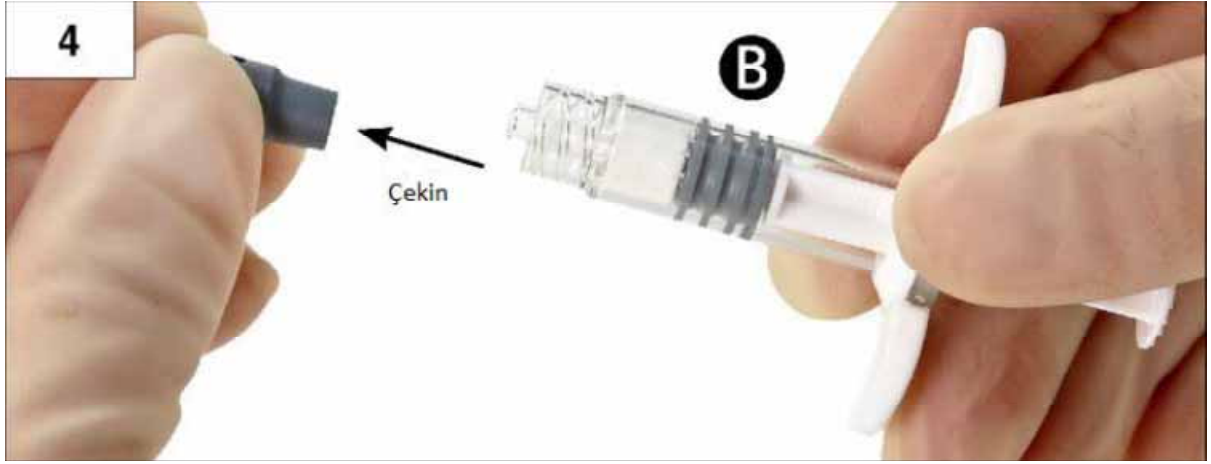
Adım 2: Şırınga B'de (Şekil 2) mavi renkli kısa piston çubuğunu, takılı gri renkli tıpa ile **çekin** fakat **çevirerek açmayın**. İki tıpa da takılı iken ürünü karıştırmaya çalışmayın!



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



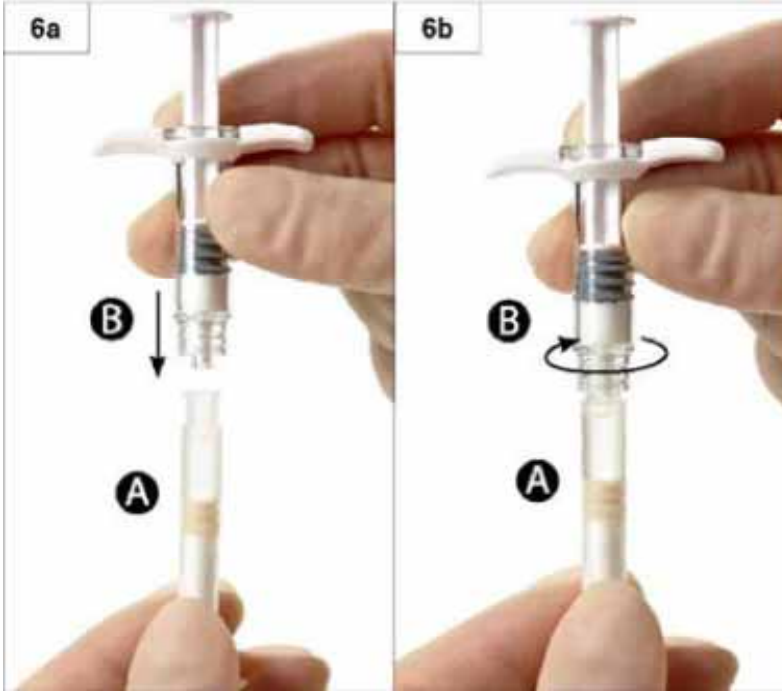
Adım 4: Şırınga B’de gri renkli kauçuk kapağı çıkarın ve enjektörü bırakın (Şekil 4).



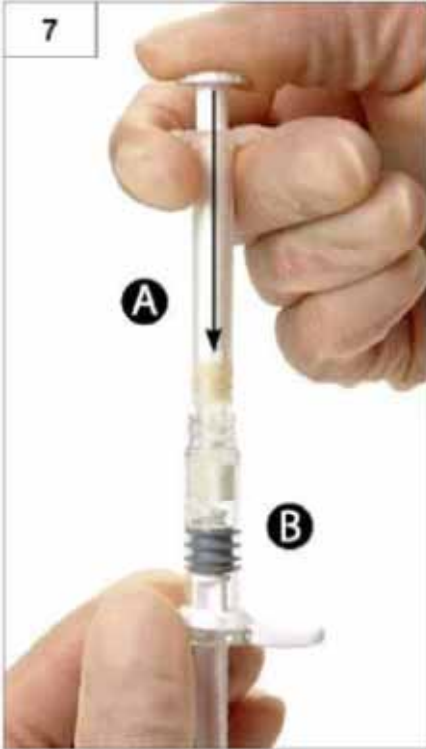
Adım 5: Sıvı sızmaması için Şırınga A’yı dikey konumda tutun ve Şırınga A’dan şeffaf kapağı çevirerek çıkarın (Şekil 5).



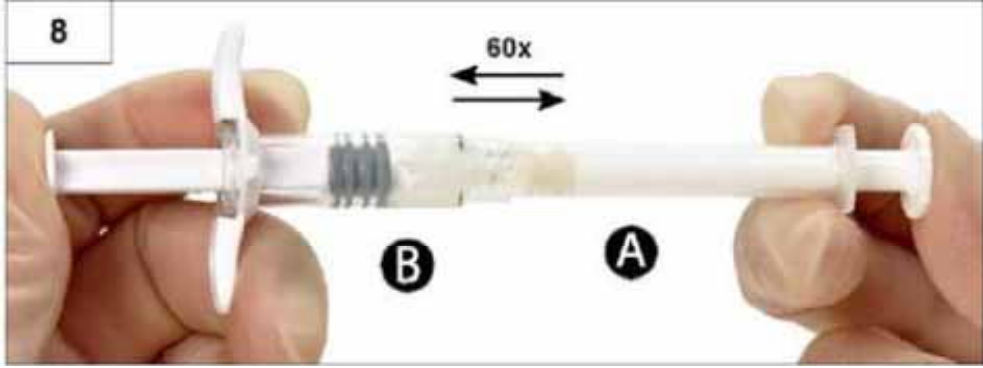
Adım 6: İki enjektörü içeri doğru bastırarak ve sabitlenene kadar Şırınga B'yi Şırınga A üzerine sıkarak birleştirin (Şekil 6a ve 6b). **Aşırı sıkmayın.**



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 vizkoz 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).

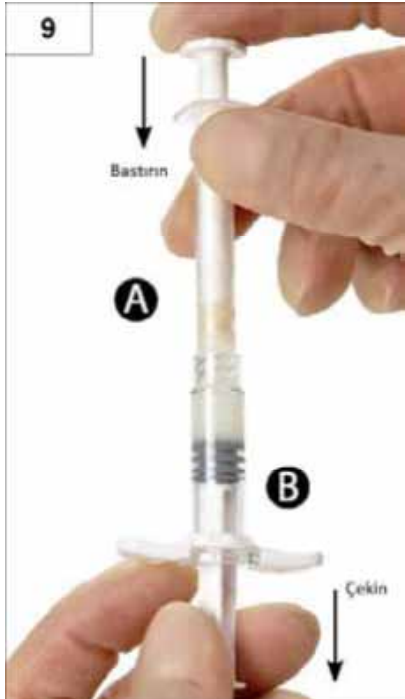


Tamamen karıştırdığında viskoz çözelti renksiz ila beyaz veya açık sarı (beyaz ila açık sarının tonları dahil) renk alacaktır.

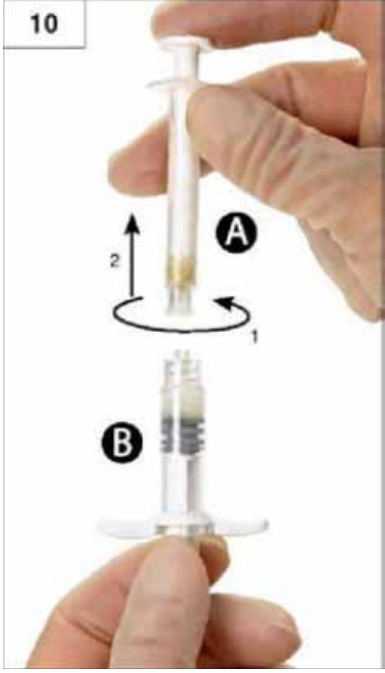
Önemli: Ürün zaman geçtikçe daha viskoz hale geldiğinden, karıştırdıktan sonra hemen bir sonraki adıma geçiniz. Karıştırılmış ürünü soğutucuya koymayın.

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

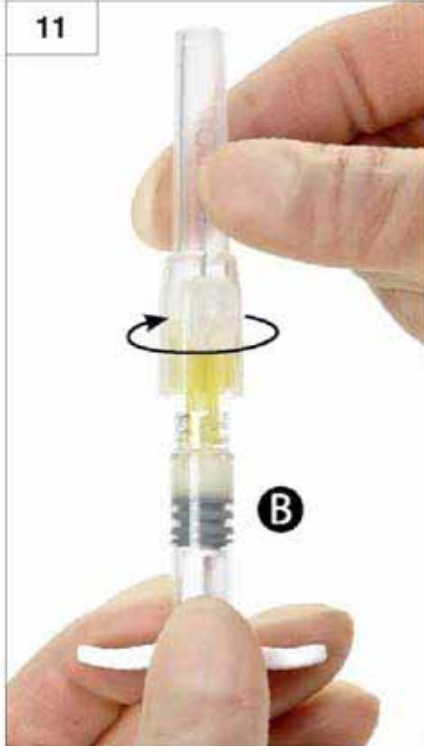
Adım 9: Şırınga B altta olacak şekilde enjektörleri dikey konumda tutun. Enjektörler güvenli şekilde birleşmiş kalmalıdır. Şırınga A pistonuna bastırarak ve Şırınga B pistonunu hafifçe çekerek, karıştırılmış ürünün tamamını Şırınga B'ye (kısa, geniş enjektör) çekin (Şekil 9).



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!**

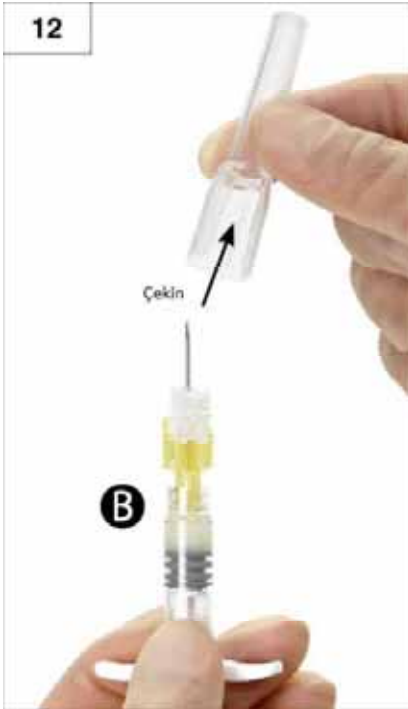


Adım 11: Şırınga B'yi dik konumda tutun. Arka kağıt etiketini soyarak güvenlik iğnesi paketini açın ve güvenlik iğnesini çıkartın. Enjektörü tutarak ve iğneyi tam olarak oturtmak için iğneyi saat yönünde çevirerek güvenlik iğnesini Şırınga B'ye sabitleyin (Şekil 11). **Aşırı sıkmayın.**



Adım 12: Uygulama öncesinde, koruyucu iğne kapağını çekin (Şekil 12).

Önemli: Uygulamadan önce güvenlik iğnesi mekanizmasını çalıştırmayın.



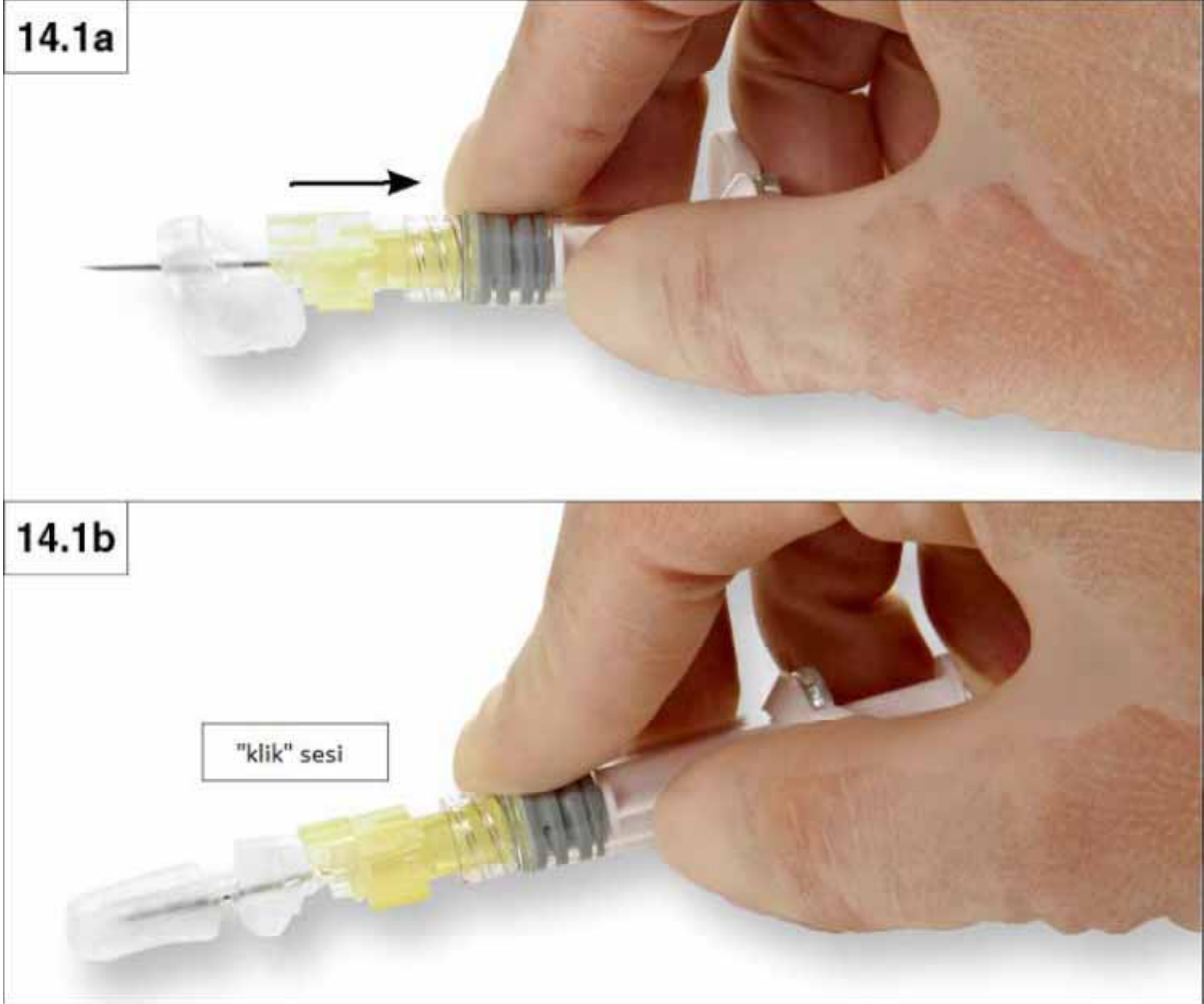
Adım 13: Uygulama öncesinde, Şırınga B'deki büyük hava kabarcıklarını püskürtün. Ürünü subkütanöz yolla uygulayın. Şırınga B'deki ürünün tamamının enjekte edildiğinden emin olun.

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

1. Düz zemin üzerinde kapatma

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

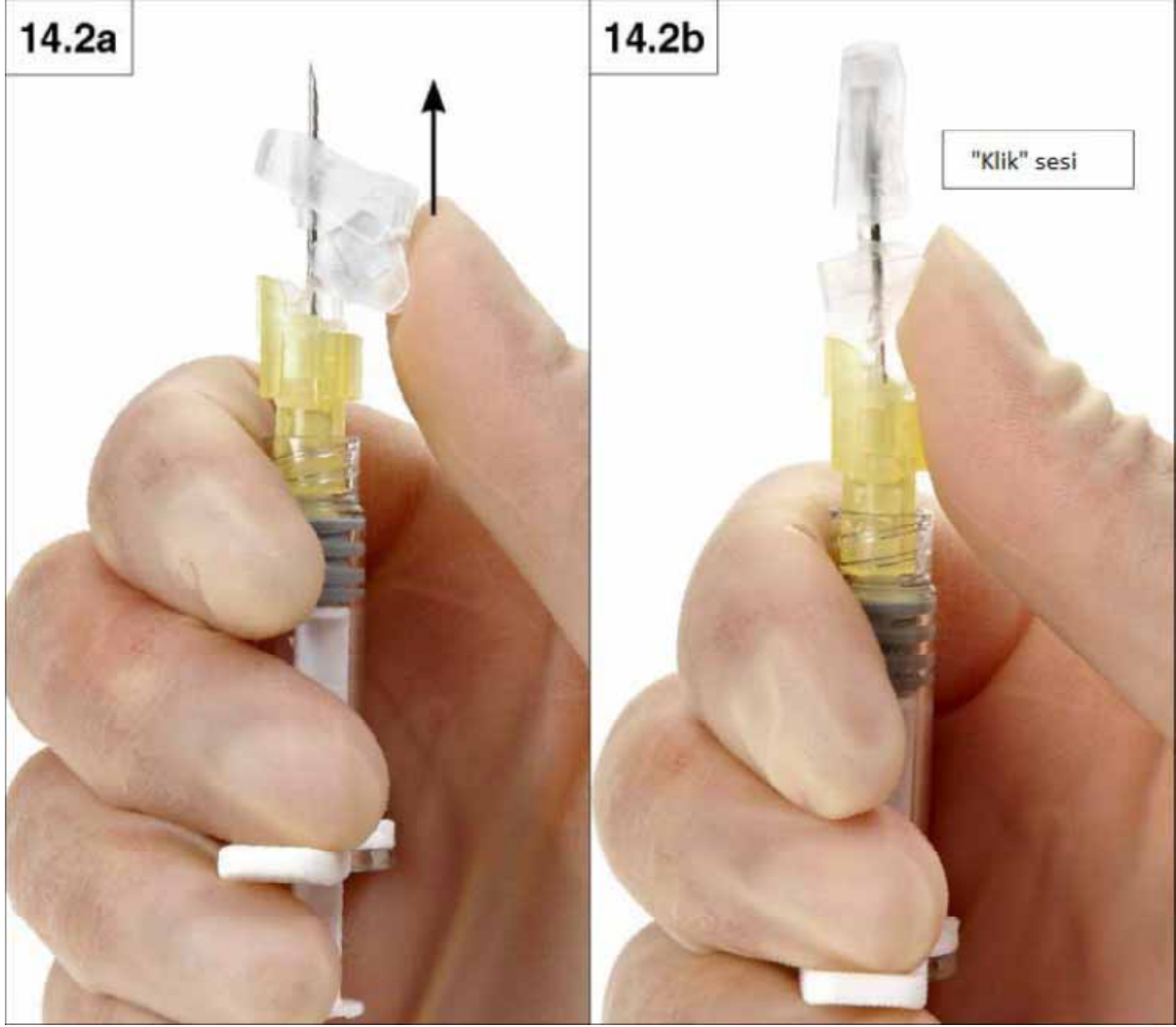
Kilitlendiğini, elinizle ve çıkan "klik" sesi ile kontrol edin. Kilitli konum iğne ucunu tamamen kapatacağıdır (Şekil 14.1b).



2. Parmağınızla kapatma

İğneyi kapatmak ve emniyet kalkanını kilitlemek için, başparmağınızı üzerine koyarak, emniyet kalkanını iğne ucuna doğru kaydırın (Şekil 14.2a ve b).

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



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

7. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

8. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-