

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ELIGARD 45 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O seringă preumplută cu pulbere pentru soluție injectabilă conține acetat de leuprorelină 45 mg, echivalentul a 41,7 mg leuprorelină.

Pentru lista completă a excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere (seringa B):

Seringă preumplută conținând o pulbere de culoare albă sau aproape albă

Solvent (seringa A):

Seringă preumplută conținând o soluție limpede, incoloră până la galben pal

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

ELIGARD 45 mg este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent, în stadiu avansat și pentru tratamentul cancerului de prostată hormonodependent în stadiu localizat cu risc crescut de progresie și în stadiu local avansat, în asociere cu radioterapia.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

##### *Bărbați adulți*

ELIGARD 45 mg trebuie administrat la indicația medicului specialist, având la îndemână posibilitatea monitorizării răspunsului la tratament.

ELIGARD 45 mg se administrează sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la șase luni. Soluția injectată formează un depozit solid cu eliberare prelungită, care va elibera continuu acetat de leuprorelină, timp de șase luni.

Ca regulă, tratamentul cancerului de prostată în stadiu avansat cu ELIGARD 45 mg trebuie efectuat pe termen lung și nu trebuie întrerupt când apar semne ale remisiei sau ameliorări.

ELIGARD 45 mg poate fi utilizat ca tratament neoadjuvant sau adjuvant în asociere cu radioterapia în cancerul de prostată în stadiu localizat cu risc crescut de progresie și în stadiu local avansat.

Răspunsul la ELIGARD 45 mg trebuie monitorizat pe baza parametrilor clinici și prin măsurarea concentrației plasmatice a Antigenului Specific al Prostatai (PSA). Studiile clinice au arătat că valorile concentrației plasmatice a testosteronului cresc în primele 3 zile de tratament la majoritatea pacienților ne-orhiectomizați și apoi scad, în 3-4 săptămâni, sub valorile care se întâlnesc în cazul castrării medicale. Odată atinse, aceste valori scăzute se mențin cât timp se continuă terapia (procentul de creșteri izolate ale testosteronului sanguin < 1%). Dacă răspunsul pacientului la tratament este nesatisfăcător, este necesară confirmarea faptului că valorile concentrației serice de testosteron au atins ori s-au menținut la nivelul valorilor care se întâlnesc în cazul castrării medicale. Deoarece lipsa de eficacitate poate fi rezultatul preparării, reconstituirii sau administrării incorecte, în cazul unor erori suspectate sau cunoscute de manipulare (vezi pct. 4.4), trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a testosteronului.

La pacienții cu cancer de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, care nu au fost castrați chirurgical, aflați în tratament cu un agonist al GnRH, cum este leuprorelina, și eligibili pentru tratamentul cu inhibitori androgenici de biosinteză sau inhibitori ai receptorului de androgen, tratamentul cu un agonist de GnRH poate fi continuat.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării ELIGARD 45 mg la copii cu vârsta de la 0 până la 18 ani nu au fost stabilite (vezi și pct. 4.3).

#### *Grupe speciale de pacienți*

Nu au fost efectuate studii clinice la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.

#### Mod de administrare

ELIGARD 45 mg trebuie preparat, reconstituit și administrat doar de către profesioniști din domeniul sănătății care sunt familiarizați cu aceste proceduri. Instrucțiunile de reconstituire și administrare trebuie urmate cu strictețe (vezi pct. 4.4 și 6.6). Dacă medicamentul nu este preparat corespunzător, el nu trebuie administrat.

Conținutul celor două seringi preumplute sterile trebuie amestecat imediat înaintea administrării de ELIGARD 45 mg sub formă de injecție subcutanată.

Pe baza datelor provenind de la animalele de experiență, injectarea accidentală intraarterială sau intravenoasă trebuie strict evitată.

Asemenea altor medicamente care se administrează prin injecție subcutanată, locul de injecție trebuie schimbat periodic.

### **4.3 Contraindicații**

ELIGARD 45 mg este contraindicat la femei, copii și adolescenți.

Hipersensibilitate la acetat de leuprorelină, la alți agonști ai GnRH sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

La pacienții care au fost orhiectomizați în prealabil (similar altor agonști ai GnRH, ELIGARD 45 mg nu scade valorile plasmatice de testosteron față de cele obținute după castrare chirurgicală).

Ca tratament unic al cancerului de prostată la pacienții cu compresie medulară sau în cazul metastazelor la nivelul măduvei spinării (vezi și pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reconstituire corectă: Au fost raportate cazuri de erori de manipulare, care pot apărea în timpul oricărei etape din procesul de preparare, și care ar putea duce la lipsă de eficacitate. Instrucțiunile de

reconstituire și administrare trebuie urmate cu strictețe (vezi pct. 6.6). În cazurile de eroare de manipulare suspectată sau cunoscută, pacienții trebuie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.2).

#### Terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT:

La pacienții cu prelungirea intervalului QT în antecedente sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5) medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu risc incluzând potențialul de apariție al torsadei vârfurilor înainte de începerea tratamentului cu ELIGARD 45 mg.

Bolile cardiovasculare: a fost raportat un risc crescut de infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă și de accident vascular cerebral în asocieră cu utilizarea de agoniști de GnRH la bărbați. Pe baza raportului cotelor, acest risc pare scăzut, și de aceea trebuie să fie evaluat cu atenție, împreună cu factorii de risc cardiovascular atunci când se stabilește un tratament pentru pacienții cu cancer de prostată. Pacienții care primesc agoniști de GnRH trebuie monitorizați pentru semne și simptome sugestive de dezvoltare a bolilor cardiovasculare și gestionați în conformitate cu practica clinică curentă.

Creștere tranzitorie a testosteronului seric: similar altor agoniști ai GnRH, acetatul de leuprorelină determină o creștere tranzitorie a concentrației plasmatice de testosteron, dihidrotestosteron și fosfatid acidă în timpul primei săptămâni de tratament. Pacienții pot prezenta agravarea simptomatologiei sau apariția unor noi simptome, cum sunt dureri osoase, neuropatie, hematurie sau obstrucție vezicală sau ureterală (vezi pct. 4.8.). De obicei, aceste simptome se ameliorează la continuarea tratamentului.

Administrarea suplimentară a unui antiandrogen adecvat trebuie luată în considerare cu 3 zile înaintea începerii tratamentului cu acetat de leuprorelină și continuată în timpul primelor două sau trei săptămâni de tratament. S-a raportat că aceasta previne efectele unei creșteri inițiale a concentrației plasmatice de testosteron.

După castrarea chirurgicală, administrarea de ELIGARD 45 mg nu a determinat scăderi suplimentare ale concentrației plasmatice de testosteron la pacienții de sex masculin.

Densitatea osoasă: scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații cărora li s-a efectuat orhiectomia și care au fost tratați cu un agonist de GnRH (vezi pct. 4.8).

Terapia antiandrogenică crește semnificativ riscul apariției fracturilor datorate osteoporozei. Există date limitate cu privire la această situație. Fracturile datorate osteoporozei au fost observate la 5% dintre pacienții care au urmat timp de 22 luni tratament farmacologic de privare androgenică și la 4% dintre pacienții care au urmat 5 până la 10 ani același tratament. Riscul fracturilor datorate osteoporozei este în general mai mare decât riscul fracturilor patologice.

În afară de deficitul de testosteron de lungă durată, vârsta înaintată, fumatul și consumul băuturilor alcoolice, obezitatea și sedentarismul pot influența de asemenea dezvoltarea osteoporozei.

Apoplexie hipofizară: în timpul supravegherii după punerea pe piață, au fost raportate cazuri rare de apoplexie hipofizară (sindrom clinic secundar infarctului hipofizar) după administrarea de agoniști GnRH, majoritatea cazurilor apărând în interval de 2 săptămâni de la administrarea primei doze și câteva în prima oră de la administrare.

În aceste cazuri apoplexia hipofizară s-a manifestat prin cefalee cu debut brusc, vărsături, modificări de vedere, oftalmoplegie, alterarea statusului mintal și uneori colaps cardio-vascular. Este necesară intervenție medicală de urgență.

Hiperglicemie și diabet zaharat: au fost raportate hiperglicemie și un risc crescut de a dezvolta diabet zaharat la bărbații care au urmat tratament cu agoniști de GnRH. Hiperglicemia poate fi cauzată de apariția diabetului zaharat sau de un control glicemic insuficient la pacienții cu diabet zaharat. Se recomandă monitorizarea periodică a glicemiei și/sau a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) la pacienții tratați cu un agonist de GnRH și de asemenea monitorizarea conform practicilor curente a tratamentului hiperglicemiei sau diabetului zaharat.

Convulsii: raportări post marketing de convulsii au fost observate la pacienți în tratament cu acetat de leuprorelină cu sau fără istoric de factori predispozanți. Convulsiile trebuie tratate în conformitate cu practica clinică curentă.

Hipertensiune arterială intracraniană idiopatică: la pacienții cărora li s-a administrat leuprorelină a fost raportată hipertensiune arterială intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri). Pacienții trebuie avertizați cu privire la semnele și simptomele hipertensiunii intracraniene idiopatice, inclusiv dureri de cap severe sau recurente, tulburări de vedere și tinitus. Dacă apare hipertensiune arterială intracraniană idiopatică, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu leuprorelină

Alte reacții adverse: cazuri de obstrucție ureterală și compresie medulară, care pot contribui la paralizii cu sau fără complicații letale au fost raportate cu agonisți de GnRH. În cazul în care apare compresie medulară sau insuficiență renală, trebuie instituit tratamentul standard al acestor complicații. Pacienții cu metastaze vertebrale și/sau cerebrale, precum și pacienții cu obstrucție a tractului urinar trebuie monitorizați cu atenție în timpul primelor câteva săptămâni de terapie.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice de interacțiune cu alte medicamente în cazul ELIGARD 45 mg. Nu au fost raportate cazuri de interacțiune cu alte medicamente în cazul acetatului de leuprorelină.

Deoarece terapia de privare de androgeni poate prelungi intervalul QT, utilizarea concomitentă a ELIGARD 45 mg cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT sau medicamente capabile să inducă torsada vârfurilor cum sunt medicamentele antiaritmice clasa IA (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu este cazul, deoarece ELIGARD 45 mg este contraindicat la femei.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele ELIGARD 45 mg asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Capacitatea de a conduce și manipula utilaje poate fi modificată datorită oboselii, amețelii și tulburărilor vizuale care pot fi reacțiile adverse ale tratamentului sau se pot datora afecțiunii de bază.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse apărute în cazul tratamentului cu ELIGARD 45 mg se datorează în principal acțiunii farmacologice a acetatului de leuprorelină și anume creșterilor și scăderilor concentrațiilor plasmaticice hormonale. Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt: bufeuri, greață, stare generală de rău, oboseală și tranzitoriu iritație locală la locul injectării. La aproximativ 58% dintre pacienți apar bufeuri de intensitate ușoară sau moderată.

#### Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul studiilor clinice cu ELIGARD 45 mg la pacienții cu carcinom avansat de prostată. Evenimentele adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), și foarte rare ( $\geq 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută

(care nu pot fi estimate din datele disponibile)

<i>Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD</i>	
<b>Infecții și infestări</b> frecvente mai puțin frecvente	rinofaringite infecții de tract urinar, infecții localizate ale pielii
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b> mai puțin frecvente	agravarea diabetului zaharat
<b>Tulburări psihice</b> mai puțin frecvente	vise anormale, depresie, scăderea libidoului
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b> mai puțin frecvente  rare  frecvența necunoscută	amețeli, cefalee, hipoestezie, insomnie, modificări ale gustului și mirosului, vertij mișcări involuntare anormale  hipertensiune arterială intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri) (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări cardiace</b> cu frecvență necunoscută	prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
<b>Tulburări vasculare</b> foarte frecvente mai puțin frecvente rare	bufeuri hipertensiune arterială, hipotensiune arterială sincopă, colaps
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> mai puțin frecvente cu frecvență necunoscută	rinoree, dispnee boală pulmonară interstițială
<b>Tulburări gastro-intestinale</b> frecvente mai puțin frecvente rare	greață, diaree, gastroenterite/colite constipație, xerostomie, dispepsie, vomă flatulență, eructații
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b> foarte frecvente frecvente mai puțin frecvente rare	echimoze, eritem prurit, transpirații nocturne hipersudorație, transpirații reci alopecie, erupții cutanate
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> frecvente  mai puțin frecvente	artralгии, dureri de membre, mialгии, frisoane severe, slăbiciune dureri de spate, crampe musculare
<b>Tulburări renale și urinare</b> frecvente  mai puțin frecvente	urinări rare, dificultăți la urinare, disurie, nicturie, oligurie spasm vezical, hematurie, creșterea frecvenței urinare, retenție urinară
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b> frecvente   mai puțin frecvente rare	sensibilitatea sânilor, atrofiе testiculară, dureri testiculare, infertilitate, creșterea volumului sânilor, disfuncție erectilă, dimensiuni peniene reduse ginecomastie, impotență, afecțiuni testiculare mastodinie

<i>Tabelul 1: Reacții adverse în studiile clinice cu ELIGARD</i>	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
foarte frecvente	oboseală, senzație de arsură la locul injectării, parestezie la locul injectării
frecvente	stare generală de rău, senzație de durere la locul injectării, echimoză la locul injectării senzație de usturime la locul injectării
mai puțin frecvente	prurit la locul injectării, indurație la locul injectării, letargie, durere, febră
rare	ulcerație la locul injectării
foarte rare	necroză la locul injectării
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
frecvente	modificări hematologice, anemie
<b>Investigații diagnostice</b>	
frecvente	creșterea valorilor sanguine ale creatinfosfokinazei, prelungirea timpului de coagulare
mai puțin frecvente	creșterea valorilor sanguine ale alaninaminotransferazei, creșterea valorilor sanguine ale trigliceridelor, prelungirea timpului de protrombină, creșterea în greutate

Alte reacții adverse care au fost raportate că au apărut în general la tratamentul cu acetat de leuprorelină: edeme periferice, embolie pulmonară, palpitații, mialgie, alterarea sensibilității cutanate, hipotonie musculară, frisoane, erupții cutanate tranzitorii, amnezie și tulburări de vedere. A fost observată atrofie musculară la utilizarea pe termen lung a medicamentelor din aceasta clasă. Infarctizarea în cazul apoplexiei hipofizare pre-existente a fost raportată rar după administrarea de agoniști de GnRH cu acțiune de lungă și scurtă durată. Au fost raportate cazuri rare de trombocitopenie și leucopenie. Au fost raportate modificări ale toleranței la glucoză.

După administrarea analogilor de agoniști de GnRH au fost raportate convulsii (vezi pct. 4.4).

Evenimentele adverse locale raportate după injectarea de ELIGARD 45 mg sunt de același tip cu cele care apar la injectarea subcutanată de substanțe similare.

În general, aceste evenimente adverse locale care apar după injectarea subcutanată sunt de intensitate mică și sunt descrise ca fiind de scurtă durată.

După administrarea analogilor de agoniști de GnRH au fost rar raportate reacții anafilactice/anafilactoide.

#### Modificări ale densității osoase

Scăderea densității osoase a fost raportată în literatura medicală la bărbații care au făcut orhiectomie sau la bărbații care au fost tratați cu un analog de GnRH. Se poate anticipa că tratamentul pe termen lung cu acetat de leuprorelină poate determina accentuarea semnelor de osteoporoză. Cu privire la creșterea riscului apariției fracturilor datorate osteoporozei (vezi pct. 4.4).

#### Exacerbarea semnelor și simptomelor bolii

Tratamentul cu acetat de leuprorelină poate determina agravarea semnelor și simptomelor bolii în timpul primelor săptămâni de tratament. Dacă agravarea se referă la metastaze vertebrale și/sau obstrucție urinară sau hematurie, pot să apară probleme neurologice cum sunt: slăbiciune și/sau parestezia membrelor inferioare sau agravarea simptomatologiei urinare.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9 Supradozaj

ELIGARD 45 mg nu are potențial de a dezvolta toxicomanie și dependență, iar administrarea deliberată a unui supradozaj este puțin probabilă. Nu s-au raportat cazuri de toxicomanie sau de supradozaj apărute în practica medicală curentă cu acetat de leuprorelină, dar în cazul în care apare expunere excesivă la medicament, se recomandă monitorizarea pacientului și administrarea tratamentului adecvat de susținere a funcțiilor vitale.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină  
codul ATC: L02AE02.

Acetatul de leuprorelină este o nonapeptidă de sinteză agonist al hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH), care atunci când este administrat continuu, inhibă secreția de gonadotropină hipofizară și determină supresia steroidogenezei testiculare la bărbați. Acest efect este reversibil odată cu întreruperea tratamentului. Agonistul are o potență crescută comparativ cu hormonul natural, iar timpul de revenire la normal a concentrațiilor sanguine de testosteron poate varia de la pacient la pacient.

Administrarea de acetat de leuprorelină determină inițial o creștere a concentrațiilor plasmatiche de hormon luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH), ducând la o creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatiche de steroizi gonadali, testosteron și dihidrotestosteron la bărbați. Continuarea administrării de acetat de leuprorelină determină scăderea concentrațiilor plasmatiche de LH și FSH. La bărbați, testosteronul este scăzut sub valorile obținute prin castrare chirurgicală ( $\leq 50$  ng/dl). Aceste scăderi apar între trei și patru săptămâni de la începerea tratamentului. Media concentrațiilor plasmatiche de testosteron după 6 luni de tratament este de  $10,4 (\pm 0,53)$  ng/dl, comparabilă cu concentrațiile plasmatiche care apar după efectuarea orhiectomiei bilaterale. Cu excepția unui caz, toți pacienții din studiul clinic pivot care au primit doza totală de 45 mg acetat de leuprorelină au atins valorile de castrare după 4 săptămâni. La marea majoritate a pacienților concentrațiile plasmatiche de testosteron au fost sub 20 ng/dl, deși beneficiul deplin al atingerii acestor valori scăzute nu a fost încă stabilit. Valorile PSA au scăzut cu 97% după 6 luni.

Studiile pe termen lung au arătat că prin continuarea tratamentului se menține concentrația plasmatică a testosteronului sub nivelul de castrare până la șapte ani și, probabil, pe durată nedeterminată.

Dimensiunea tumorii nu a fost măsurată direct în timpul studiului clinic, dar au fost apreciate indirect beneficii ale răspunsului tumoral observate prin reducerea cu 97% a valorilor PSA în cazul tratamentului cu ELIGARD 45 mg.

Într-un studiu clinic randomizat de fază III care a inclus 970 de pacienți cu cancer de prostată în stadiu local avansat (în principal T2c-T4 cu câțiva pacienți T1c până la T2b cu afectare ganglionară regională) dintre care 483 au fost alocați la supresia androgenică pe termen scurt (6 luni) în asociere cu radioterapia și 487 la tratamentul pe termen lung (3 ani), o analiză de non-inferioritate a comparat tratamentul hormonal concomitent și adjuvant cu agoniști GnRH (triptorelină sau goserelină) pe

termen scurt cu tratamentul pe termen lung. Mortalitatea generală pe o perioadă de 5 ani a fost 19,0% în grupul cu tratament pe termen scurt și respectiv 15,2%, în grupul cu tratament pe termen lung. Rata de risc observată de 1,42 cu o limită superioară unidirecțională de 1,79 pe Î 95,71% sau bidirecțională de 1,09 pe Î 95,71%; 1,85 ( $p = 0,65$  pentru non-inferioritate), a demonstrat că asocierea radioterapiei cu 6 luni de terapie de privare androgenică duce la o rată de supraviețuire inferioară comparativ cu radioterapia asociată cu 3 ani de terapie de privare androgenică. Rata de supraviețuire globală la 5 ani de tratament pe termen lung și la tratament pe termen scurt arată o rată de supraviețuire de 84,8% și, respectiv, 81,0%. Calitatea vieții măsurată global utilizând QLQ-C30 nu a fost semnificativ diferită între cele două grupuri ( $P = 0,37$ ). Rezultatele sunt dominate de populația de pacienți cu tumori în stadiu local avansat.

Dovada pentru indicația de cancer de prostată localizat cu risc crescut de progresie este bazată pe studiile publicate despre radioterapia asociată cu analogi GnRH, incluzând acetatul de leuprorelină. Au fost analizate datele clinice din cinci studii publicate (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 și D'Amico et al., JAMA, 2004) și toate au demonstrat un beneficiu pentru asocierea analogilor GnRH cu radioterapia. În studiile publicate, nu a fost posibilă diferențierea clară a respectivelor populații de studiu pentru indicațiile cancer de prostată local avansat și cancer de prostată localizat cu risc crescut.

Datele clinice au arătat că radioterapia urmată de 3 ani de terapie de privare androgenică este de preferat radioterapiei urmate de 6 luni de terapie de privare androgenică. Durata recomandată a terapiei de privare androgenică în ghidurile medicale pentru pacienții T3-T4 cărora li se administrează radioterapie este 2-3 ani.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție: la pacienții cu cancer de prostată în stadiu avansat, concentrațiile plasmatice maxime de acetat de leuprorelină după injecția inițială au atins 82 ng/ml în 4,4 ore ( $C_{max}$ ) după injectare. După creșterea inițială apărută după fiecare injectare (faza de platou între ziua 3 și 168 după fiecare doză), concentrațiile serice rămân relativ constante (0,2-2 ng/ml). Nu există dovada acumulării în timpul repetării dozelor.

Distribuție: volumul de distribuție la starea de echilibru al acetatului de leuprorelină după administrarea în bolus intravenos la voluntari sănătoși de sex masculin a fost de 27 de litri. *In vitro* legarea de proteinele plasmatice umane a atins valori de la 43% la 49%.

Eliminare: la voluntarii sănătoși de sex masculin, după administrarea intravenoasă în bolus a 1 mg acetat de leuprorelină s-a calculat un clearance sistemic mediu de 8,34 l/oră, cu un timp înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 3 ore. Aceste rezultate se bazează pe un model bicompartimental.

Nu au fost efectuate studii cu privire la excreția ELIGARD 45 mg.

Nu au fost efectuate studii cu privire la metabolizarea ELIGARD 45 mg.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice cu acetat de leuprorelină au arătat efecte asupra funcției de reproducere la ambele sexe, care erau de așteptat datorită proprietăților farmacologice cunoscute. Aceste efecte s-au demonstrat a fi reversibile după întreruperea tratamentului și după o perioadă corespunzătoare de regenerare. Acetatul de leuprorelină nu s-a dovedit a avea efecte teratogene. La iepuri s-a observat embriotoxicitate/letalitate, corespunzător cu efectele farmacologice ale acetatului de leuprorelină asupra funcției de reproducere.

Studiile de carcinogeneză au fost efectuate la șobolani și șoareci pe o perioadă de 24 de luni. La șobolani, a fost observată o creștere dependentă de doză a apoplexiei hipofizare după administrarea subcutanată a unor doze de la 0,6 la 4 mg/kg și zi. Aceste efecte nu au fost observate la șoareci.



Acetatul de leuprorelină și ELIGARD 7,5 mg administrat o dată pe lună nu au avut efecte mutagene într-un set de teste *in vivo* și *in vitro*.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Solvent (seringa A):  
Poli-(DL-lactidă-co-glicolidă) (85:15)  
N-metilpirolidonă

Pulbere (seringa B): nu conține excipienți

### **6.2 Incompatibilități**

Acetatul de leuprorelină din seringă B trebuie amestecat numai cu solventul din seringă A și nu trebuie amestecat cu alte medicamente

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

După ce medicamentul este scos din frigider, el poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel mult 4 săptămâni.

După prima deschidere a casetei, pulberea și solventul pentru soluție injectabilă trebuie să fie reconstituite imediat și administrate pacientului.

După reconstituire: a se utiliza imediat deoarece vâscozitatea soluției crește în timp.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C-8°C), în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Acest medicament trebuie să fie la temperatura camerei înainte de injectare. Scoateți din frigider cu aproximativ 30 de minute înainte de utilizare. După ce este scos din frigider acest medicament poate fi păstrat în ambalajul original la temperatura camerei (sub 25°C) timp de cel mult 4 săptămâni.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Un sistem preconnectat de seringi format din:

- o seringă preumplută din copolimer de olefină ciclică conținând pulbere (Seringa B)
- o seringă preumplută din polipropilenă conținând solvent (Seringa A)
- un conector cu buton de comutare pentru seringile A și B.

Seringa A are un tip de piston cu vârf din cauciuc termoplastic. Vârful pistonului Seringii B este fabricat din cauciuc clorobutilic.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- Un set format dintr-o casetă termoformată și un ac steril de calibrul 18 Gauge, într-o cutie de carton. Caseta conține un sistem preconnectat de seringi și un plic cu desicant.
- Un ambalaj multiplu conținând 2 sisteme preconnectate de seringi

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

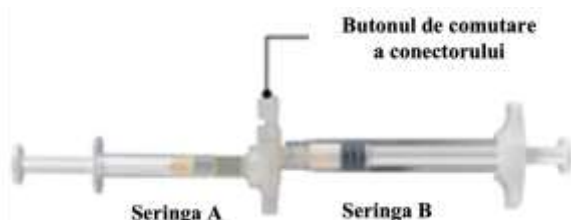
Medicamentul trebuie lăsat să ajungă la temperatura camerei prin scoaterea din frigider cu aproximativ 30 de minute înainte de utilizare.

Întâi trebuie pregătit pacientul pentru administrarea injecției urmând ca apoi să se facă prepararea medicamentului conform instrucțiunilor de mai jos. Dacă medicamentul nu este preparat utilizând tehnica adecvată, el nu trebuie administrat deoarece lipsa de eficacitate clinică poate apărea ca urmare a reconstituirii incorecte a medicamentului.

### Pasul 1

Într-o zonă curată, deschideți caseta prin desprinderea foliei dintr-un colț și extrageți conținutul. Aruncați plicul cu desicant. Scoateți sistemul preconnectat de seringi (Figura 1.1) din casetă. Deschideți ambalajul de siguranță al acului (Figura 1.2) desprinzând hârtia. Notă: A nu se conecta încă Seringa A și Seringa B.

**Figura 1.1** Conținutul casetei: sistem preconnectat de seringi



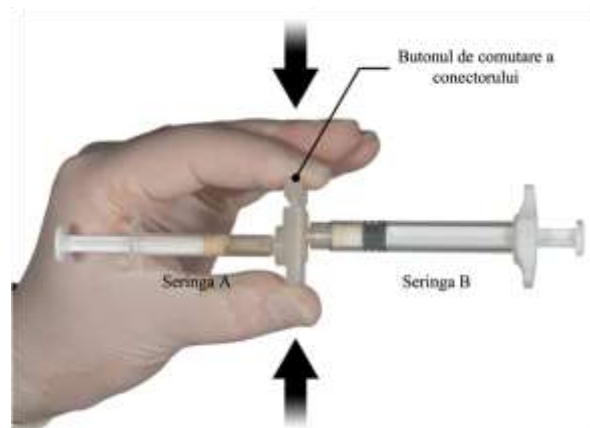
**Figura 1.2** Sub casetă: ambalajul de siguranță al acului și capacul



### Pasul 2

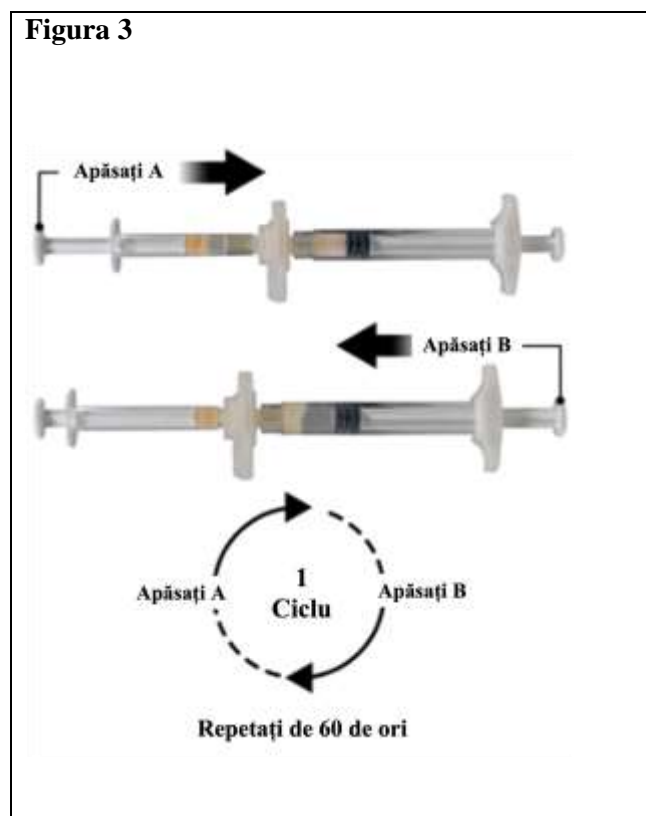
Țineți butonul de comutare a conectorului între arătător și police și apăsați (Figura 2) până auziți un sunet ca o pocnitură. Cele 2 seringi sunt conectate. Nu este necesară nicio poziționare specială a seringilor pentru a activa conectorul. Nu îndoiți sistemul preconnectat de seringi (vă rugăm să luați în considerare faptul că acest lucru poate determina apariția de scurgeri, deoarece puteți deșuruba parțial seringile).

Figura 2



### Pasul 3

Ținând seringile în poziție orizontală, transferați conținutul lichid din Seringa A în pulberea care conține acetat de leuprorelină din Seringa B. Amestecați bine medicamentul pe parcursul a 60 de cicluri, trecând conținutul dintr-o seringă în alta, prin apăsarea pistoanelor (un ciclu constă dintr-o apăsare a pistonului seringii A și o apăsare a pistonului seringii B), menținând seringile în poziție orizontală, pentru a obține o soluție omogenă, vâscoasă (Figura 3). Nu îndoiti sistemul preconectat de seringi (vă rugăm să luați în considerare faptul că acest lucru poate determina apariția de scurgeri, deoarece puteți deșuruba parțial seringile).



**În timpul amestecării, soluția vâscoasă își va modifica culoarea, variind de la incolor la alb până la galben pal (cu nuanțe de la alb până la galben pal).**

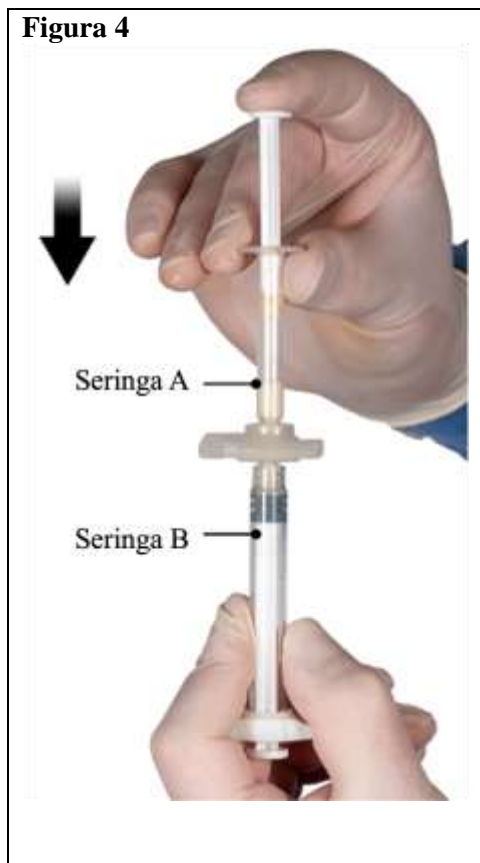
**Important: după amestecare, treceți imediat la pasul următor deoarece medicamentul devine mai vâscos pe măsură ce trece timpul. A nu se introduce în frigider medicamentul amestecat.**

De luat în considerare: medicamentul trebuie amestecat așa cum este descris; scuturarea NU VA asigura o amestecare adecvată a medicamentului.

### Pasul 4

După amestecare, țineți seringile în poziție verticală, cu Seringa B în partea de jos. Seringile trebuie să rămână conectate. Extrageți întreaga cantitate de medicament amestecat în Seringa B (seringa scurtă, mai largă) prin apăsarea lentă a pistonului Seringii A și retragerea lentă a pistonului Seringii B (Figura 4).

**Figura 4**



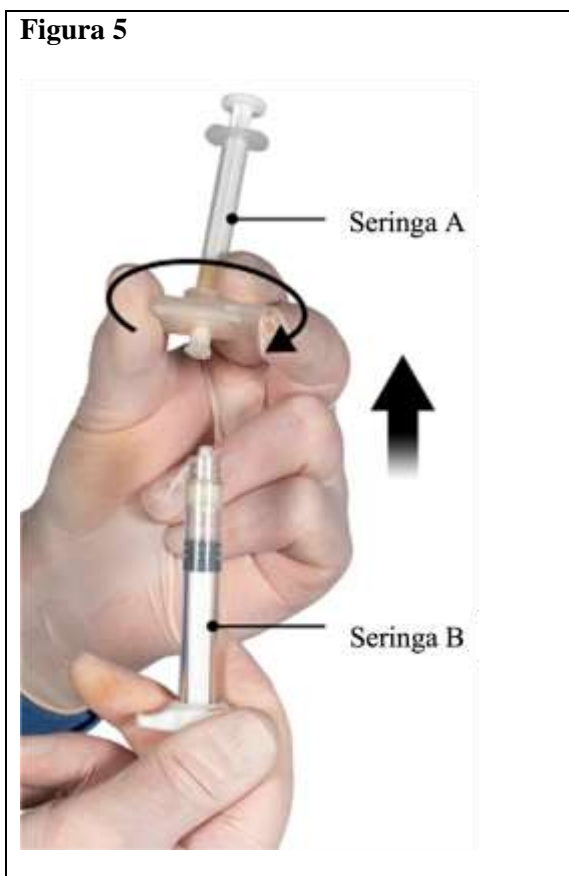
**Pasul 5**

După ce vă asigurați că pistonul Seringii A este complet apăsat, țineți conectorul și deșurubați-l de Seringa B. Seringa A va rămâne atașată de conector (Figura 5). Asigurați-vă că nu există nicio scurgere de medicament, deoarece în etapa următoare acul nu va putea fi fixat corespunzător.

De luat în considerare: o bulă de aer mare sau câteva bule de aer mici pot să rămână în amestec – acest lucru este acceptabil.

**Vă rugăm să nu îndepărtați bulele de aer din Seringa B în această etapă, deoarece se poate pierde o cantitate de medicament!**

**Figura 5**



**Pasul 6**

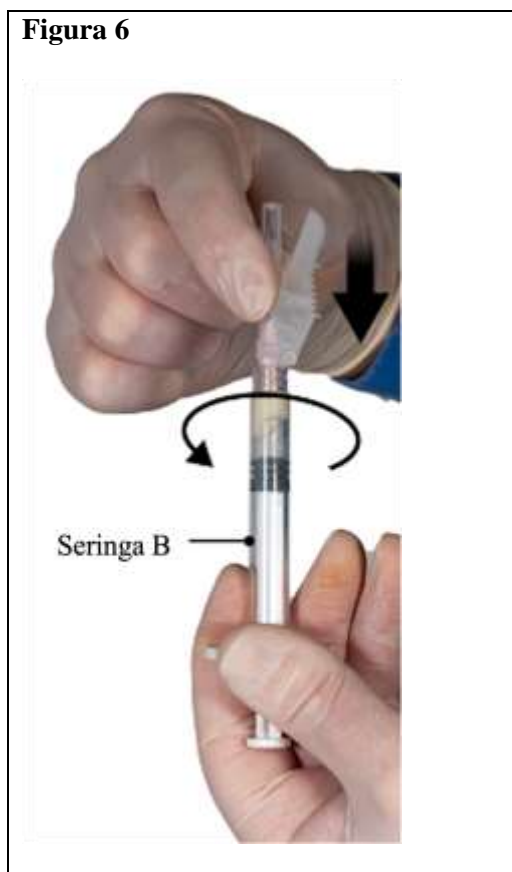
1. Țineți Seringa B cu vârful în sus și susțineți pistonul alb pentru a preveni scurgerea medicamentului.
2. Atașați acul de Seringa B ținând seringă și învârtind ușor acul, în sensul acelor de ceasornic, aproximativ trei sferturi dintr-o rotație, până când acul este ferm atașat (Figura 6).

**Nu strângeți mai mult**, deoarece acest lucru poate duce la plesnirea sistemului de siguranță al acului, ceea ce poate provoca scurgeri de medicament în cursul administrării. De asemenea, scutul de protecție al acului poate fi afectat, dacă acul este înșurubat cu prea multă forță.

Dacă sistemul de siguranță al acului este plesnit, pare a fi deteriorat, sau se observă scurgeri, medicamentul nu trebuie utilizat. Acul deteriorat nu trebuie înlocuit/substituit iar medicamentul nu trebuie administrat. Medicamentul și sistemul de administrare trebuie eliminate în siguranță.

În cazul deteriorării sistemului de siguranță al acului, trebuie utilizat un alt ambalaj cu medicament.

**Figura 6**



**Pasul 7**

Îndepărtați scutul de protecție al acului și scoateți capacul protector al acului imediat înainte de administrare (Figura 7).

**Important: Nu manipulați mecanismul de siguranță al acului înainte de administrare. Dacă sistemul de siguranță al acului este deteriorat, sau se observă scurgeri, medicamentul NU trebuie utilizat. Acul deteriorat NU trebuie înlocuit iar medicamentul NU trebuie administrat. În cazul deteriorării sistemului de siguranță al acului, trebuie utilizat un alt set Eligard.**

**Figura 7**



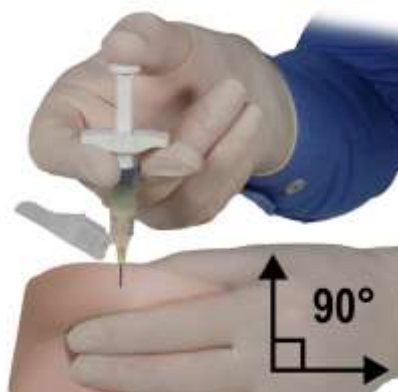
**Pasul 8**

Înainte de administrare, eliminați bula mare de aer din Seringa B. Administrați subcutanat medicamentul, ținând scutul de protecție îndepărtat de ac.

Procedura de administrare:

- Selectați un loc de injectare la nivelul abdomenului, în zona superioară a feselor sau în altă zonă cu suficient țesut subcutanat, care nu este pigmentată excesiv, nu prezintă noduli, leziuni sau păr și nu a fost utilizată recent.
- Curățați zona de injectare aleasă cu un tampon umezit în alcool (nu este inclus).
- Cu ajutorul degetului arătător și al policelui strângeți un pli de piele în zona de injectare.
- Cu ajutorul mâinii dominante, inserați rapid acul într-un unghi de  $90^\circ$  prin suprafața pielii. Profunzimea penetrării va depinde de cantitatea și robustețea țesutului subcutanat și de lungimea acului. După introducerea acului, eliberați pliul de piele.
- Injectați medicamentul printr-o apăsare lentă și continuă; apăsați pistonul până când seringă este golită. Asigurați-vă că întreaga cantitate de

**Figura 8**



medicament din Seringa B este administrată înainte de a scoate acul.

- Scoateți rapid acul, menținând același unghi de 90° folosit la inserare, în timp ce mențineți pistonul apăsat.

## Pasul 9

După injectare, închideți scutul de protecție prin oricare dintre metodele de mai jos.

### 1. Închidere la nivelul unei suprafețe plane

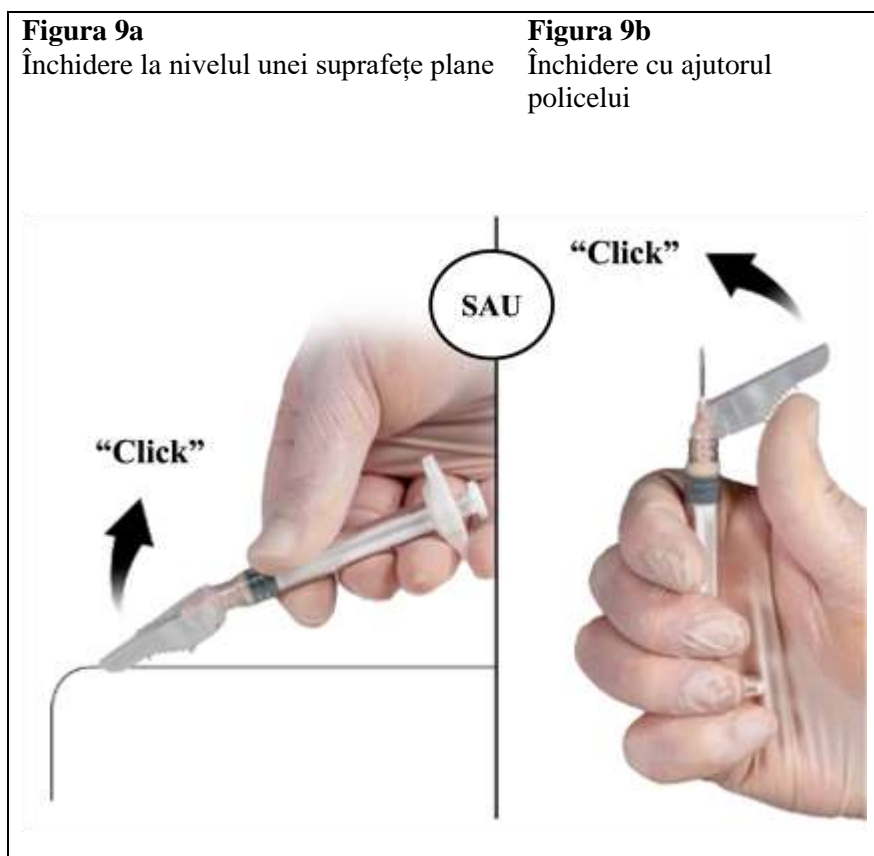
Apăsați scutul de protecție de o suprafață plană, cu partea mobilă poziționată dedesubt (Figura 9a) pentru a acoperi acul și a închide sistemul.

Închiderea este certificată prin auzirea și perceperea unui “click”. Când sistemul este închis acul este complet acoperit.

### 2. Închidere cu ajutorul policelui

Puneți policele pe scutul de protecție (Figura 9b), acoperiți acul și închideți sistemul.

Închiderea este certificată prin auzirea și perceperea unui “click”. Când sistemul este închis acul este complet acoperit.



Odată ce sistemul de siguranță este închis, eliminați imediat acul și seringă într-un recipient pentru obiecte ascuțite.



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

4208/2012/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Septembrie 2007  
Reînnoirea autorizației – Ianuarie 2012

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2022