

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ЕЛІГАРД 7,5 мг (ELIGARD® 7,5 mg)
ЕЛІГАРД 22,5 мг (ELIGARD® 22,5 mg)

Склад:

діюча речовина: лейпрорелін; попередньо наповнений шприц Б – доступна кількість після відновлення за допомогою розчинника становить 7,5 мг або 22,5 мг лейпрореліну ацетату (що еквівалентно 6,96 мг або 20,87 мг лейпрореліну відповідно);

допоміжні речовини: попередньо наповнений шприц А – полі(DL-лактид-ко-гліколід) полімер, N-метил-2-піролідон.

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для підшкірних ін'єкцій у комплекті з розчинником.

Фармакотерапевтична група. Аналоги гонадотропін-релізінг гормона. Лейпрорелін.
Код АТС L02A E02.

Клінічні характеристики.

Показання. Гормонозалежний рак передміхурової залози.

Протипоказання. Гіперчутливість до лейпрореліну ацетату, інших агоністів гонадотропін-релізінг гормона (ГнРГ) або до будь якої з допоміжних речовин.

Пацієнтам, які до цього пройшли орхієктомію (як і інші ГнРГ-агоністи Елігард не викликає подальшого зменшення рівнів тестостерону в сироватці крові після хірургічної кастрації).

У якості єдиного методу лікування для хворих на рак простати з компресією спинного мозку або вираженими метастазами в хребет (див. розділ «Особливості застосування»).

Елігард не застосовують жінкам і дітям.

Спосіб застосування та дози.

Елігард 7,5 мг призначається у вигляді підшкірної ін'єкції один раз на місяць. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом одного місяця.

Елігард 22,5 мг призначають у вигляді підшкірної ін'єкції 1 раз на 3 місяці. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом 3-х місяців.

Як правило, терапія гормонозалежного раку передміхурової залози із застосуванням Елігарду являє собою тривале лікування і не слід його переривати після настання поліпшення або ремісії.

Введення. Вміст двох попередньо наповнених стерильних шприців слід змішати безпосередньо перед введенням Елігарду у вигляді підшкірної ін'єкції.

Потрапляння препарату в артерію або вену категорично не припустимо.

Як і при призначенні інших препаратів, які призначаються підшкірно, місце введення Елігарду слід періодично змінювати.

Реакцію на лікування препаратом Елігард слід контролювати шляхом спостереження за клінічними проявами хвороби і вимірювання рівня простатоспецифічного антигену (ПСА) у сироватці. Якщо відповідь пацієнта на лікування недостатня, бажано перевірити, чи досяг рівень тестостерону кастраційного рівня, чи продовжує знаходитися на ньому.

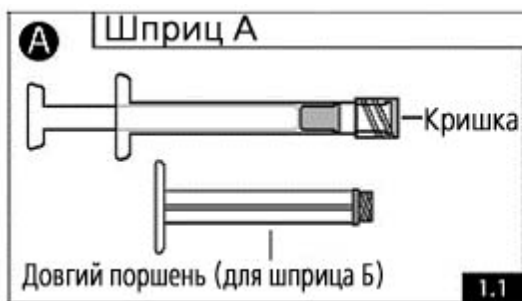
Корекція дозування для особливої популяції пацієнтів

Клінічні дослідження за участю пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю не проводилися.

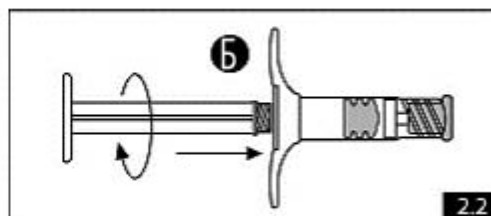
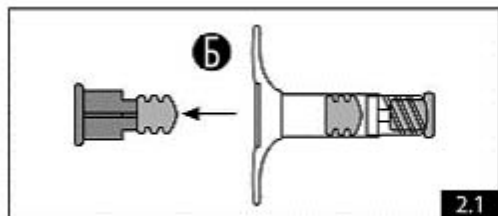
Інструкції щодо застосування і поводження зі шприцами

Вміст двох попередньо наповнених стерильних шприців необхідно змішати безпосередньо перед введенням пацієнту підшкірно. Приготування суміші виконується таким чином:

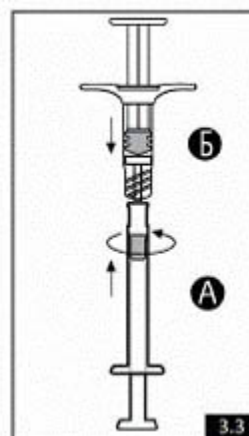
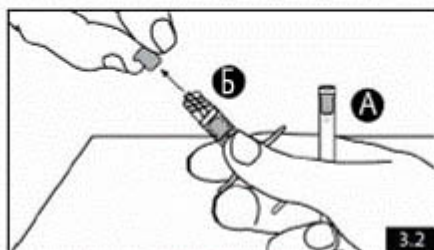
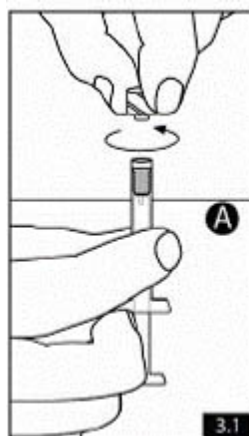
1. Перед застосуванням потримати упаковку з препаратом при кімнатній температурі. Відкрити упаковку і викласти її вміст на чисту робочу поверхню (шприц А і шприц Б містяться в окремих упаковках).



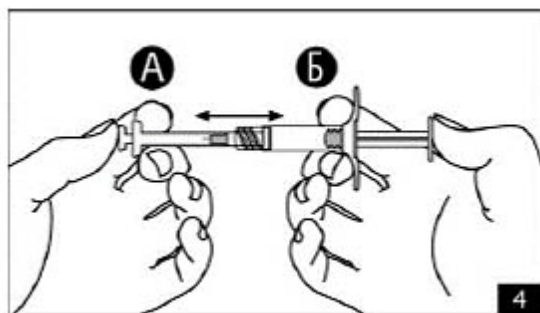
2. Після того, як дістали шприц А (рідкий полімер у вигляді розчинника для приготування розчину) і шприц Б (ліофілізований лейпрореліну ацетат) з упаковки, вийняти зі шприца Б другий обмежник і короткий поршень. Вставити довгий поршень у шприц Б із першим обмежником.



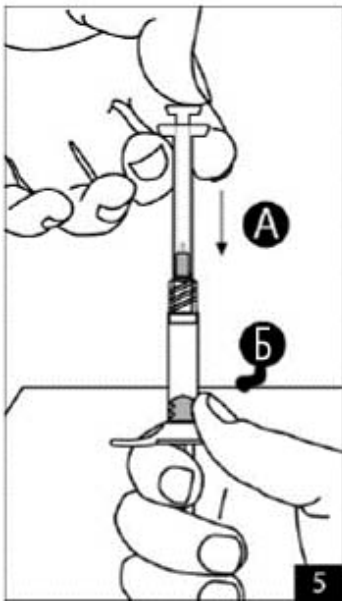
3. Зняти кришки зі шприца А (тримати шприц А у вертикальному положенні, щоб рідина не витекла) і шприца Б і обережно вставити один шприц в інший.



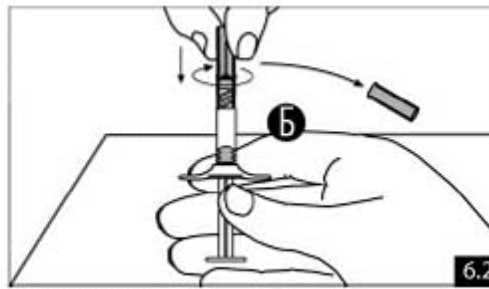
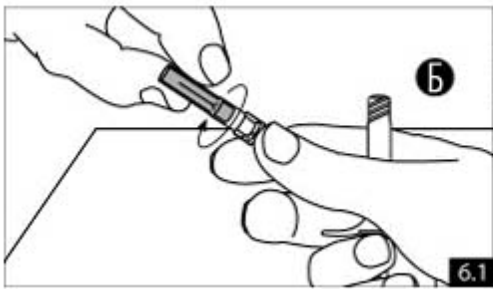
4. Змішайте розчин (шприц у горизонтальному положенні), попеременно натискаючи на поршень шприца А і шприца Б 60 разів для одержання однорідного розчину. Коли суміш добре перемішана, вона набуде від світло-рудувато-коричневого до рудувато-коричневого забарвлення (для Елігард 7,5 мг) та від безбарвного до світло-жовтого забарвлення (для Елігард 22,5 мг).



5. Тримати шприци вертикально зі шприцом Б знизу. Ввести отриману суміш у шприц Б. Прийняти шприц А, продовжуючи до кінця натискати на його поршень. *Примітка:* Можуть з'явитися невеликі бульбашки повітря. Це нормальне явище і воно ніяк не впливає на утворення депо після введення.



6. Тримати шприц Б вертикально. Вставити у шприц Б стерильну голку.



7. Суміш готова для підшкірного введення.

8. Розчин слід негайно ввести після змішування.

Тільки для одноразового використання. Невикористаний розчин необхідно знищити.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, які спостерігаються при введенні Елігарду, в основному виникають через специфічну фармакологічну дію лейпрореліну – зростання та зниження деяких гормональних рівнів. У більшості випадків виділяють такі негативні реакції: жар, нудота, нездужання та втома, і короткочасне місцеве подразнення в ділянці уколу. Слабкий або помірний жар трапляється приблизно у 58 % пацієнтів. Нижченаведені негативні реакції спостерігалися протягом клінічних досліджень препарату Елігард у хворих на рак передміхурової залози. Негативні реакції класифікуються за частотою проявів: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідкісні ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) та дуже рідкісні ($< 1/10000$), невідомі (не можуть бути оцінені за доступними даними).

Таблиця 1

<i>Побічні ефекти у клінічних дослідженнях препарату ELIGARD</i>	
Інфекції та інвазії часті нечасті	назофарінгіт інфекція сечовивідних шляхів, інфекції місцевої шкіри
Метаболізм та харчові розлади нечасті	загострення цукрового діабету
Психічні розлади нечасті	розлади сну, депресія, зниження лібідо
Розлади нервової системи нечасті рідкісні	запаморочення, головний біль, безсоння, розлади смаку та нюху розлади, втрата чутливості анормальні мимовільні рухи

<p>Судинні порушення дуже часті нечасті</p> <p>рідкісні Респіраторні, грудинні та медіастинальні розлади нечасті</p>	<p>жар підвищени артеріальний тиск, понижений артеріальний тиск непритомність, непритомний стан</p> <p>ринорея, задишка</p>
<p>Кишково-шлункові розлади часті нечасті рідкісні</p>	<p>нудота, діарея запор, сухість у роті, блювання, диспепсія метеоризм, відрижка</p>
<p>Пошкодження шкірні та підшкірних тканин дуже часті часті нечасті рідкісні</p>	<p>синці, еритема свербіж, нічне потовиділення липкий піт, підвищене потовиділення алопеція, шкірні висипання</p>
<p>М'язово-скелетні рушення, пошкодження сполучних тканин та кісток часті нечасті</p>	<p>артралгія, болі у кінцівках, біль у м'язах болі у спині, спазми м'язів</p>
<p>Ниркові та сечові розлади часті нечасті</p>	<p>рідкісне сечовиділення, порушення з сечовипускання, біль при сечовипусканні, ніктурія, олігурія спазм сечового міхура, наявність крові у сечі, погіршення частоти сечовипускання, затримка сечі</p>
<p>Розлади репродуктивної системи та грудних залоз часті нечасті рідкісні</p>	<p>болючість у грудних залозах, атрофія яєчка, біль у яєчках, безпліддя, гіпертрофія грудних залоз гінекомастія, імпотенція, розлади з боку яєчок болі у грудних задозах</p>
<p>Загальні розлади дуже часті часті нечасті рідкісні дуже рідкісні</p>	<p>втома, відчуття печіння у ділянці уколу, парестезія у ділянці уколу нездужання, біль, синці та жалючі відчуття у ділянці уколу, тремтіння, слабкість свербіж у місці уколу, летаргія, біль, підвищена температура виразка у місці уколу некроз у місці уколу</p>
<p>Розлади крові та лімфатичної системи часті</p>	<p>зміни у загальному аналізі крові</p>

Дослідження часті	підвищений вміст креатиніну фосфатокінази у крові, збільшення часу згортання крові
нечасті	підвищений вміст аланінамінотрансферази, підвищений вміст тригліцеридів у крові, збільшений протромбіновий час, збільшена вага

Серед інших побічних ефектів, які загалом виникають при лікуванні препаратом лейпрорелін ацетатварто зазначити наступні: периферійні набряки, емболія легеневої артерії, прискорене серцебиття, біль у м'язах, м'язова слабкість, озноб, запаморочення, висипання, амнезія та розлади зору; можливі анафілактично /анафілактоїдні реакції. Інфаркт пухлини гіпофізу, яка раніше мала місце, виникає дуже рідко після прийняття агоністів ГнРГ. Також відзначались рідкісні випадки тромбоцитопенії та лейкопенії.

Повідомлялося про зміну у толерантності до глюкози.

Місцеві побічні реакції, які виникають після введення Елігарду, схожі на місцеві реакції, пов'язані з подібними препаратами, які вводяться підшкірно.

Загалом, згідно з даними, ці місцеві побічні реакції, які трапляються після підшкірних ін'єкцій слабкі та нетривалі.

Зміни кісткової щільності

Знижена кісткова щільність розглядалася у медичній літературі на прикладі двох чоловіків, яким була проведена орхіектомія або які лікувалися аналогами ГнРГ. Цілком імовірно, що довготривале лікування лейпрореліном може викликати зростання симптомів остеопорозу. Щодо зростання ризику виникнення тріщин – це наслідки остеопорозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Загострення ознак та симптомів хвороби

Лікування лейпрореліном може спричинити загострення ознак та симптомів захворювання протягом перших кількох тижнів. За умов метастазів у хребті і/або закупорці сечових шляхів або наявності крові у сечі загострюються, виникають неврологічні розлади, такі як слабкість і/або парестезія нижніх кінцівок або погіршення сечових симптомів.

Передозування.

У клінічній практиці не було випадків передозування Елігарду. У разі передозування пацієнтом необхідно вести спостереження і при необхідності призначати відповідне симптоматичне лікування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані відсутні, тому що Елігард не застосовують жінкам.

Діти. Препарат не застосовують у педіатричній практиці.

Особливості застосування.

Лейпрореліну ацетат, як і інші агоністи ГнРГ, спричиняє короточасне підвищення концентрації тестостерону, дигідротестостерону і кислій фосфатази у сироватці крові протягом 1-го тижня лікування. У пацієнтів можуть посилитися симптоми або виникнути нові, такі як біль у кістках, неврологічні розлади, гематурія, обструкція сечоводу або інфравезикальна обструкція. Ці симптоми зазвичай минають при продовженні лікування.

Додаткове застосування відповідного антиандрогену слід розпочинати за три дні до початку терапії лейпрореліном і воно має тривати протягом перших двох або трьох тижнів лікування. Це необхідно для запобігання наслідкам початкового підвищення рівня тестостерону у сироватці крові.

Після хірургічної кастрації Елігард не спричиняє подальшого зниження рівнів тестостерону у сироватці у пацієнтів чоловіків.

При застосуванні агоністів ГнРГ повідомлялося про випадки обструкції сечоводу і компресії спинного мозку, що може призводити до паралічу з наявністю або відсутністю фатальних ускладнень. При виникненні компресії спинного мозку або ниркової недостатності необхідно проводити стандартне лікування цих ускладнень.

За пацієнтами з метастазами у хребет і/або головний мозок, а також за пацієнтами з обструкцією сечових шляхів має проводитися пильне спостереження протягом перших кількох тижнів лікування.

У деяких пацієнтів пухлина може бути не чутлива до гормонів. При цьому стані, для якого характерна відсутність клінічного поліпшення, незважаючи на пригнічення тестостерону, подальша терапія препаратом Елігард не має сенсу.

Є повідомлення про зниження щільності кісткової тканини у чоловіків, яким проводилася білатеральна орхіектомія або яких лікували агоністом ГнРГ.

Антиандрогенна терапія підвищує ризик перелому внаслідок виникнення остеопорозу. Крім тривалого дефіциту тестостерону, на розвиток остеопорозу може впливати літній вік, паління, споживання алкоголю, зайва вага і недостатні фізичні навантаження.

Протягом постмаркетингового контролю рідкісні випадки крововиливу в гіпофіз (клінічного синдрому другого за складністю після гіпофізного інфаркту) були зафіксовані після прийняття ГнРГ-агоністів у більшості через 2 тижні після першої дози, у деяких пацієнтів протягом першої години. У цих випадках крововилив у гіпофіз спричиняв миттєвий головний біль, блювання, погіршення зору, офтальмоплегію, зміни психічного стану та іноді – серцево-судинну недостатність. Потрібна термінова медична допомога. Гіперглікемія та діабет: у деяких пацієнтів, яким проводилася терапія агоністом ГнРГ, були зафіксовані зміни толерантності до глюкози, що призводить до гіперглікемії та підвищеному ризику розвинення діабету. Бажано, щоб за пацієнтами, хворими на діабет, проводилося більш пильне спостереження при лікуванні препаратом Елігард.

Серцево-судинні захворювання: при терапії агоністами ГнРГ спостерігались випадки підвищення ризику інфаркту міокарду, раптової серцевої смерті та інсульту. Пацієнтів, які отримують агоністи ГнРГ, необхідно спостерігати на наявність симптомів та ознак, що вказують на розвинення серцево-судинних захворювань, та контролювати згідно з сучасною клінічною практикою.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Не було проведено досліджень впливу Елігарду на здатність керувати автомобілем та роботу з іншими механізмами.

Здатність керувати автомобілем та роботу з іншими механізмами може погіршуватися у зв'язку з утомою, запамороченням та порушеннями зору – це можливі побічні ефекти лікування або наслідок основного захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Ніяких досліджень щодо вивчення фармакокінетичної взаємодії Елігарду з іншими препаратами не проводилося. Про взаємодію лейпрореліну ацетату з іншими лікарськими препаратами не повідомлялося.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Лейпрореліну ацетат є синтетичним непептидним аналогом природного гонадотропін-рилізінг-гормона (ГнРГ), який при тривалому призначенні інгібує секрецію гіпофізарного гонадотропіну і пригнічує тестикулярний стероїдогенез у чоловіків. Цей ефект реверсивний у разі припинення терапії лікарським препаратом. Аналог має більшу ефективність, ніж природний гормон, і його вплив оборотний при припиненні лікування.

Призначення лейпрореліну ацетату спочатку призводить до підвищення рівня циркулюючого лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), внаслідок чого протягом деякого часу відбувається підвищення рівня гонадних стероїдів, тестостерону і дигідротестостерону у чоловіків. При тривалому призначенні лейпрореліну ацетату рівень ЛГ і ФСГ знижується. У чоловіків рівень тестостерону знижується до кастраційного рівня (\square 50 нг/дл). Це відбувається протягом 3-5 тижнів після початку лікування.

Середній рівень тестостерону через 6 місяців лікування становить для лейпрореліну ацетату 7,5 мг 6,1 (\pm 0,4) нг/дл, лейпрореліну ацетату 22,5 мг – 10,1 (\pm 0,7) нг/дл відповідно що порівняно з його рівнем після виконання білатеральної орхіектомії. У всіх пацієнтів, які брали участь в основному клінічному дослідженні при отриманні лейпрореліну ацетату 7,5 мг, кастраційний рівень був досягнутий через 6 тижнів, у 94 % був досягнутий до 28 дня й у 98 % – до 35-го дня; лейпрореліну ацетату 22,5 мг – кастраційний рівень був

досягнутий через 5 тижнів, у 99 % з них – до 28 дня. У більшості пацієнтів рівень тестостерону був нижче 20 нг/дл. Рівень простатоспецифічного антигену (ПСА) знизився на 94 % при дозі 7,5 мг протягом 6 місяців, при дозі 22,5 мг – на 98 % відповідно.

Тривалі дослідження показали, що при тривалому лікуванні рівень тестостерону зберігається нижче кастраційного до 7 років і навіть до кінця життя.

Фармакокінетика. Абсорбція: у пацієнтів з карциномою передміхурової залози у пізній стадії після першої ін'єкції лейпрореліну ацетату 7,5 мг середній рівень концентрації лейпрореліну у сироватці крові різко підвищується до 25,3 нг/дл через 48 годин (C_{max}) після ін'єкції; після введення лейпрореліну ацетату 22,5 мг підвищується до 127 нг/дл через 4,6 години (C_{max}). Після початкового підвищення після кожної ін'єкції (фаза плато від 2-28 днів після введення лейпрореліну ацетату 7,5 мг, від 3-84 днів після введення лейпрореліну ацетату 22,5 мг) рівень у сироватці залишався відносно стабільним для лейпрореліну ацетату 7,5 мг 0,28-1,67 нг/мл, лейпрореліну ацетату 22,5 мг – 0,2-2,0 нг/мл. Дані про накопичення речовини при повторних ін'єкціях відсутні.

Розподіл: середній об'єм розподілу лейпрореліну після внутрішньовенного введення здоровим добровольцям чоловікам становив 27 літрів. Зв'язування з білками у плазмі крові людини *in vitro* для лейпрореліну ацетату 7,5 мг та 22,5 мг становило 43-49 %.

Виведення: при введенні 1 мг лейпрореліну ацетату внутрішньовенно здоровим добровольцям середній кліренс становив 8,34 л/год з остаточним періодом напіввиведення 3 години (приблизно).

Ніяких досліджень щодо виведення препарату не проводилося.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

попередньо наповнений шприц Б – порошок білого або майже білого кольору;

попередньо наповнений шприц А – розчинник (для Елігард 7,5 мг): прозора в'язка рідина від світло-рудувато-коричневого до рудувато-коричневого кольору; може містити бульбашки повітря, але вільна від частинок, які можна побачити, та механічних включень; розчинник (для Елігард 22,5 мг): прозора в'язка рідина від безбарвного до світло-жовтого кольору; може містити бульбашки повітря, але вільна від частинок, які можна побачити, та механічних включень.

Несумісність. Застосовувати тільки наданий розчинник.

Термін придатності. 2 роки.

Після першого відкриття лотків порошок та розчинник для приготування розчину для ін'єкції необхідно змішувати та вводити пацієнтові.

Після змішування: здійснювати введення негайно, оскільки в'язкість розчину постійно зростає.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 28 °С.

Упаковка.

Комплект містить 2 лотки. Один лоток містить попередньо заповнений шприц А з розчинником, поршень шприца Б та пакетик з вологопоглинаючим агентом. Другий лоток містить попередньо заповнений шприц Б з порошком, стерильну голку та пакетик з вологопоглинаючим агентом.

Комплект +у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. МедиГене АГ, Німеччина /MediGeneAG, Germany та Астеллас Фарма Європ Б.В., Нідерланди / Astellas PharmaEurope B. V., the Netherlands.

Заявник. Астеллас Фарма Європ Б.В., Нідерланди /AstellasPharmaEurope B. V., the Netherlands

Місцезнаходження.

Виробники:

МедиГене АГ: Локхамерштрассе 11, 82152 Планегг/Мартинстриед Німеччина
(MediGeneAG: Lochhamerstrassel 1, 82152 PlaneggMartinstried Germany).

**Астеллас Фарма Юроп Б. В.: Хогемат 2, 7942 Дж Меппел, Нідерланди
(Astellas PharmaEurope B. V.: Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands).**

Заявник:

Астеллас Фарма Юроп Б.В.: Елізабетгоф, 19, 2353 ЕВ Лайдердорп, Нідерланди/
(AstellasPharmaEurope B. V.: Elisabethhof19, 2353 EW Leiderdorp the Netherlands).

Представництво в Україні: 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, кор. 7-В, оф. 41.