

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ELIGARD 45 mg, stungulyfsstofn og leysir, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ein áfyllt sprauta með stungulyfsstofni, lausn inniheldur 45 mg af leuprorelínasetati, jafngildir 41,7 mg leuprorelíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Stungulyfsstofn (sprauta B): Áfyllt sprauta með hvítu til beinhvítu dufti.

Leysir (sprauta A): Áfyllt sprauta með tærri, litlausri til fölgulri lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ELIGARD 45 mg er ætlað sem meðferð á langt gengnu hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli og sem meðferð við staðbundnu, hááhættu (high-risk localized) hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli og hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli, sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced), í samsetningu með geislameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir karlar

ELIGARD 45 mg á að gefa undir leiðsögn heilbrigðisstarfsfólks sem hefur viðeigandi sérfræðipækkingu til að fylgjast með svörun við meðferðinni.

ELIGARD 45 mg er gefið sem stök inndæling undir húð sjötta hvern mánuð. Lausnin, sem dælt er inn, myndar forðadreifieiningu af lyfinu á föstu formi sem sér fyrir samfelldri losun leuprorelínasetats á sex mánuðum.

Yfirleitt er meðferð á langt gengnu krabbameini í blöðruhálskirtli með ELIGARD 45 mg langtímameðferð og skal því ekki hætta meðferð þegar sjúkdómshlé verður eða ástand lagast.

ELIGARD 45 mg má nota sem undirbúningsmeðferð (neoadjuvant) eða viðbótarmeðferð (adjuvant), í samsetningu með geislameðferð, við staðbundnu, hááhættu (high-risk localized) hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli og hormónaháðu krabbameini í blöðruhálskirtli, sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced).

Fylgjast skal með svörun við ELIGARD 45 mg með því að meta klínískt ástand og mæla gildi sértæks mótefnisvaka blöðruhálskirtils (PSA) í sermi. Klínískar rannsóknir hafa sýnt fram á að testósteróngildi hækka á fyrstu 3 dögum meðferðar hjá flestum sjúklingum sem ekki hafa farið í eistnanám og lækka síðan niður fyrir þau gildi sem nást eftir vörun með lyfjum, innan 3 - 4 vikna. Þegar því er náð haldast

gildin eins og þau hefðu orðið við vönun svo lengi sem lyfjameðferðinni er haldið áfram (< 1% testósterón hækkun á ný). Ef svörun sjúklings virðist vera minni en ákjósanlegt er þá er ráðlagt að fá staðfestingu á að testósteróngildi í sermi hafi náð þeim gildum sem sjást við vönun eða haldist við þau gildi. Þar sem verkunarleysi getur orðið við rangan undirbúning, blöndun eða lyfjagjöf, skal mæla testósteróngildi í tilvikum þar sem grunur leikur á eða vitað er að mistök hafi orðið við meðhöndlun lyfsins (sjá kafla 4.4).

Halda má meðferð með GnRH-örvum áfram hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli með meinvörpum sem ekki svarar hormónahvarfsmeðferð og hafa ekki verið vanaðir með skurðaðgerð og eru á meðferð með GnRH-örvum, eins og leuprorelini, og koma til greina í meðferð með hemlum á myndun andrógens eða hemlum á andrógenviðtaka.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ELIGARD 45 mg hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára (sjá einnig kafla 4.3).

Sérstakir sjúklindahópar

Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Lyfjagjöf

ELIGARD 45 mg skal aðeins undirbúið, blandað og gefið af heilbrigðisstarfsmönnum sem þekkja þessar aðferðir. Fylgja skal nákvæmlega leiðbeiningum um blöndun og lyfjagjöf (sjá kafla 4.4 og 6.6). Ef lyfið er ekki undirbúið á réttan hátt, skal ekki gefa það.

Innihaldi beggja áfylltu, sæfðu sprautnanna á að blanda saman rétt fyrir gjöf ELIGARD 45 mg með inndælingu undir húð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarannsóknum skal forðast til hins ýtrasta inndælingu í slagæð eða inndælingu í bláæð.

Skipta skal reglulega um stungustað eins og gildir fyrir önnur lyf sem gefin eru með inndælingu undir húð.

4.3 Frábendingar

Hvorki á að nota ELIGARD 45 mg handa konum né börnum.

Ofnæmi fyrir leuprorelinasetati, öðrum GnRH-örvum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun hjá sjúklingum sem hafa farið í eistnanám (eins og við á um aðra GnRH-örva veldur ELIGARD 45 mg ekki frekari lækkun á testósteróni í sermi við vönun með skurðaðgerð).

Sem eina meðferðin hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli og mænuaðþrengingu eða vísbendingu um meinvörp í mænu (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rétt blöndun: Tilkynt hefur verið um tilvik þar sem mistök hafa orðið við meðhöndlun lyfsins sem geta komið upp á hvaða stigi sem er í undirbúningsferlinu og sem gætu hugsanlega valdið minnkaðri verkun. Fylgja skal nákvæmlega leiðbeiningum um blöndun og lyfjagjöf (sjá kafla 6.6). Í tilvikum þar sem grunur leikur á eða vitað er að mistök hafi orðið við meðhöndlun lyfsins, skal hafa viðeigandi eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið:

Áður en meðferð með ELIGARD 45 mg er hafin hjá sjúklingum með sögu um eða áhættuþætti fyrir QT-lengingu og hjá sjúklingum sem eru á samhliðameðferð með lyfjum sem gætu lengt QT-bilið (sjá kafla 4.5) eiga læknar að meta hlutfall ávinnings og áhættu, þar á meðal hættuna á *Torsade de pointes*.

Hjarta- og æðasjúkdómar: Í tengslum við notkun GnRH-örva hjá körlum hefur verið tilkynnt um aukna hættu á blóðþurrðarsjúkdómi í hjarta, hjartaskyndidauða og slagi. Byggt á líkindahlutfalli sem tilkynnt hefur verið um, virðist áhættan vera lítil og skal metin vandlega ásamt áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma við ákvörðum meðferðar hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli. Fylgjast skal með sjúklingum sem fá GnRH-örva varðandi einkenni og merki um hjarta- og æðasjúkdóma og meðhöndla samkvæmt gildandi klínískum hætti.

Tímabundin hækkun testósteróns: Eins og aðrir GnRH-örvar veldur leuprorelinasetat tímabundinni hækkun á sermispéttni testósteróns, tvíhýdrótestósteróns og súrum fosfatasa á fyrstu viku meðferðar. Sjúklingar geta fundið fyrir því að einkenni versni eða ný einkenni komi fram, þar með talið verkur í beinum, taugakvilli, blóð í þvagi eða teppa í þvagrás eða blöðruhálsi (sjá kafla 4.8). Þessi einkenni lagast venjulega við áframhaldandi meðferð.

Íhuga skal notkun viðeigandi and-andrógens til viðbótar, sem hefja skal 3 dögum áður en leuprorelin meðferð er hafin, og henni haldið áfram fyrstu tvær til þrjár vikur meðferðar. Skýrt hefur verið frá því að þetta vinni á móti áhrifum hækkunar testósteróns í sermi í upphafi.

ELIGARD 45 mg leiðir ekki til frekari lækkunar á sermisgildum testósteróns hjá körlum eftir vönn með skurðaðgerð.

Beinþéttni: Í birtum læknisfræðilegum greinum hefur verið greint frá minnkaðri beinþéttni hjá körlum sem hafa farið í eistnanám eða fengið meðferð með GnRH-örvum (sjá kafla 4.8).

And-andrógen meðferð eykur marktækt hættu á beinbrotum vegna beinþynningar en um þetta eru einungis fyrirliggjandi takmarkaðar upplýsingar. Beinbrot vegna beinþynningar komu fram hjá 5% sjúklinga eftir 22 mánaða meðferð, þar sem beitt var lyfjameðferð sem veldur androgenskorti, og hjá 4% sjúklinga eftir 5 til 10 ára meðferð. Hættan á beinbrotum vegna beinþynningar er almennt meiri en hættan á beinbrotum vegna meinvarpa.

Að frátöldum langvarandi testósterónskorti getur hækkandi aldur, reykingar og neysla áfengra drykkja, offita og ónóg hreyfing stuðlað að beinþynningu.

Blæðing í heiladingli: Við eftirlit eftir markaðssetningu hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið skýrt frá blæðingu í heiladingli (klínískt heilkenni í kjölfar fleygdreps í heiladingli) eftir gjöf GnRH-örva, sem flest koma fram innan tveggja vikna frá fyrsta skammti og sum á innan við klukkutíma. Í þessum tilfellum komu blæðingar í heiladingli fram sem skyndilegur höfuðverkur, uppköst, sjónbreytingar, augnvöðvalömun, breyting á andlegri líðan og stundum blóðþrýstingsfall. Tafarlausrar læknisaðstoðar er krafist.

Breytingar á efnaskiptum: Tilkynnt hefur verið um hækkun blóðsykurs og aukna hættu á að fá sykursýki hjá körlum sem fá GnRH-örva. Hækkun blóðsykurs getur gefið til kynna byrjun á sykursýki eða versnandi sykurstjórn hjá sjúklingum með sykursýki. Fylgjast skal reglulega með blóðsykri og/eða sykurtengdum blóðrauða (HbA1c) hjá sjúklingum sem fá GnRH-örva og meðhöndla sem hækkun á blóðsykri eða sykursýki, samkvæmt viðteknum hætti. Breytingar á efnaskiptum í tengslum við GnRH-örva geta einnig falið í sér fitulífur.

Krampar: Eftir markaðssetningu hafa komið fram tilkynningar um krampa hjá sjúklingum á meðferð með leuprorelinasetati með eða án sögu um áhættuþætti. Meðhöndla skal krampa samkvæmt gildandi klínískum hætti.

Sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur: Tilkynnt hefur verið um sjálfvakinn innankúpuháþrýsting (sýndarheilaæxli) hjá sjúklingum sem fá leuprorelin. Vara skal sjúklinga við teiknum og einkennum um innankúpuháþrýsting, meðal annars slæmum og endurteknum höfuðverk, sjóntruflunum og eyrnasuði. Ef fram kemur sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur, skal íhuga að hætta notkun leuprorelin.

Alvarlegar aukaverkanir í húð: Alvarlegar aukaverkanir í húð þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos, sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, hafa verið tilkynntar í tengslum við meðferð með leuprorelini. Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með þeim með tilliti til alvarlegra húðviðbragða. Ef teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða koma fram skal samstundis hætta notkun leuprorelins og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á).

Önnur tilvik: Greint hefur verið frá tilvikum um teppu í þvagrás og mænuaðþrengingu við notkun GnRH-örva sem getur leitt til lömunar með eða án banvænna fylgikvilla. Komi mænuaðþrenging fram eða ef nýrnastarfsemi skerðist skal hefja venjubundna meðferð við þessum fylgikvillum. Fylgjast skal vel með sjúklingum með meinvörp í hryggjaliðum og/eða heila sem og sjúklingum með teppu í þvagfærum fyrstu vikur meðferðar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum milli lyfjahvarfa ELIGARD 45 mg og annarra lyfja. Ekki hefur verið greint frá neinum milliverkunum leuprorelinasetats við önnur lyf.

Þar sem andrógenbælandi meðferð getur lengt QT-bilið, á að íhuga vandlega samhliðanotkun ELIGARD 45 mg með lyfjum sem þekkt er að lengja QT-bilið eða lyfjum sem geta orsakað *Torsade de pointes*. Þetta eru t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki IA (t.d. kínidín, disopyramid) eða af flokki III (t.d. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, geðrofslyf o.s.frv. (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Á ekki við þar sem ELIGARD 45 mg er ekki ætlað konum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif ELIGARD 45 mg á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Hæfni til aksturs og notkunar véla getur verið skert vegna þreytu, sundls og sjóntruflana, sem eru hugsanlegar aukaverkanir meðferðarinnar, eða vegna undirliggjandi sjúkdómsins.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir sem koma fram við notkun ELIGARD 45 mg eru einkum vegna sérhæfðra lyfjafræðilegrar virkni leuprorelinasetats, þ.e. hækkaðra eða lækkaðra gilda ákveðinna hormóna. Algengustu aukaverkanirnar, sem greint hefur verið frá, eru hitakóf, ógleði, lasleiki og þreyta og tímabundin, staðbundin erting á stungustað. Væg til í meðallagi mikil hitakóf koma fram hjá um 58% sjúklinga.

Tafla yfir aukaverkanir

Skýrt var frá eftirtöldum aukaverkunum í klínískum rannsóknum á ELIGARD 45 mg hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli. Tíðni aukaverkana er flokkuð sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Tafla 1: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum á Eligard | |
|---|--|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | |
| algengar | nefkoksbólga |
| sjaldgæfar | þvagfærasýkingar, staðbundin húðsýking |
| Efnaskipti og næring | |
| sjaldgæfar | versnun á sykursýki |

| | |
|--|---|
| Geðræn vandamál | |
| sjaldgæfar | óeðlilegar draumfarir, þunglyndi, minnkuð kynhvöt |
| Taugakerfi | |
| sjaldgæfar | sundl, höfuðverkur, minnkað húðskyn, svefnleysi, truflun á bragðskyni, truflun á lyktarskyni, svimi |
| mjög sjaldgæfar tíðni ekki þekkt | óeðlilegar, ósjálfráðar hreyfingar sjálfvakinn innankúpuháþrýstingur (sýndarheilaæxli) (sjá kafla 4.4) |
| Hjarta | |
| tíðni ekki þekkt | QT-lenging (sjá kafla 4.4 og 4.5) |
| Æðar | |
| mjög algengar sjaldgæfar mjög sjaldgæfar | hitakóf háþrýstingur, lágþrýstingur yfirið, örmögnum |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | |
| sjaldgæfar tíðni ekki þekkt | nefrennsli (rhinorrhoea), mæði millivefslungnasjúkdómur |
| Meltingarfæri | |
| algengar | ógleði, niðurgangur, maga- og garnabólga/ristilbólga |
| sjaldgæfar | hægðatregða, munnþurrkur, meltingartruflun, uppköst |
| mjög sjaldgæfar | uppbemba, ropi |
| Húð og undirhúð | |
| mjög algengar algengar sjaldgæfar mjög sjaldgæfar tíðni ekki þekkt | flekkblæðing, hörundsroði kláði, nætursviti þvöl húð, aukin svitamyndun hárlos, húðútbrot Stevens-Johnson heilkenni/húðþekju- dreplos (sjá kafla 4.4), eitrunarútbrot, regnbogaroði |
| Stoðkerfi og bandvefur | |
| algengar | liðverkir, verkir í útlimum, vöðvaverkir, stirðleiki, máttleysi |
| sjaldgæfar | bakverkur, vöðvakrampar |
| Nýru og þvagfæri | |
| algengar | fátíðari þvaglát, erfiðleikar við þvaglát, sársauki við þvaglát, næturþvaglát, þvagþurrð |
| sjaldgæfar | krampi í þvagblöðru, blóð í þvagi, enn tíðari þvaglát, þvagteppa |
| Æxlunarfæri og brjóst | |
| algengar | eymsli í brjóstum, rýrnun eistna, verkur í eistum, ófrjósemi, stækkun brjóstvefs (breast hyperthrophy), ristuflanir, minnkaður getnaðarlimur |
| sjaldgæfar | brjóstastækkun (gynaecomastia), getuleysi, kvillar í eistum |
| mjög sjaldgæfar | verkur í brjósti |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | |

| | |
|---|--|
| mjög algengar algengar | þreyta, sviði á stungustað, dofi á stungustað, lasleiki, verkur á stungustað, mar á stungustað, stingir á stungustað |
| sjaldgæfar | kláði á stungustað, herslismyndun á stungustað, svefnhöfgi, verkir, hiti |
| mjög sjaldgæfar koma örsjaldan fyrir | sár á stungustað drep á stungustað |
| Blóð og eitlar | |
| algengar | breytingar á blóðmynd, blóðleysi |
| Rannsóknaniðurstöður | |
| algengar | aukning á kreatínínfosfókínasa í blóði, lenging á blóðstorkutíma |
| sjaldgæfar | aukning á alanínámínótransferasa, aukning þríglýseríða í blóði, lenging á prótrombín tíma, þyngdaraukning |

Almennt hefur verið greint frá öðrum aukaverkunum við meðferð með leuprorelínasetati, m.a. bjúg í útlimum, lungnablóðreki, hjartsláttarónotum, vöðvaverkjum, breytingu á húðskyni, vöðvaslappleika, kuldahrolli, útbrotum, minnisleysi og sjóntruflunum.

Við langtímanotkun lyfja í þessum flokki hefur vöðvarýrmun komið fram. Mjög sjaldan hefur verið greint frá fleygdrepi eftir að blæðing hafði átt sér stað í heiladingli, bæði eftir notkun stutt- og langvirkra GnRH-örva. Mjög sjaldan hefur verið greint frá blóðflagnafæð og hvítfrumnafæð. Greint hefur verið frá breytingum á sykurþoli.

Greint hefur verið frá krömpum eftir gjöf hliðstæðna við GnRH-örva (sjá kafla 4.4).

Staðbundnar aukaverkanir, sem greint hefur verið frá eftir inndælingu á ELIGARD 45 mg eru svipaðar þeim aukaverkunum sem oft koma fram við notkun sambærilegra lyfja sem gefin eru undir húð.

Almennt eru þessar staðbundnu aukaverkanir eftir inndælingu undir húð vægar og hefur verið lýst sem skammvinnum.

Mjög sjaldan hefur verið greint frá bráðaofnæmis/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum eftir gjöf hliðstæðna við GnRH-örva.

Breytingar á beinþéttni

Í birtum lækisfræðilegum greinum hefur verið skýrt frá minnkaðri beinþéttni hjá körlum sem hafa farið í eistanám eða verið í meðferð með GnRH-örva. Búast má við að við langtímameðferð með leuprorelín geti komið í ljós aukin einkenni um beinþynningu. Varðandi aukna hættu á beinbrotum vegna beinþynningar (sjá kafla 4.4).

Versnun teikna og einkenna sjúkdómsins

Meðferð með leuprorelínasetati getur valdið versnun á teiknum og einkennum sjúkdómsins fyrstu vikunnar. Ef ástand eins og meinvörp í hryggjarliðum og/eða teppa í þvaggfærum eða blóð í þvagi eykst geta taugakvillar komið fram svo sem máttleysi og/eða dofi í fótleggjum eða einkennum frá þvaggfærum versnað.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Ekki er tilhneiging til misnotkunar ELIGARD 45 mg og eru litlar líkur á ofskömmun með vilja. Ekki hefur verið greint frá misnotkun eða ofskömmun við klíniska meðferð með leuprorelínasetati. Ef hins vegar er gefið meira magn en áætlað var er mælt með eftirfylgni og viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Hliðstæður við gónadótrópínleysandi hormón - Leuprorelín
ATC flokkur: L02A E02

Leuprorelínasetat er samtengdur nonapeptíð-örvi náttúrulega gónadótrópín leysihormónsins (GnRH) sem, við samfellda notkun, hemur seytingu gónadótrópíns úr heiladingli og bælir steramyndun í eistum karla. Þessi áhrif ganga til baka þegar lyfjameðferð er hætt. Hins vegar er örvinn virkari en náttúrulega hormónið og sá tími sem líður þar til testósteróngildi verða eðlileg á ný getur verið mismunandi hjá sjúklingum.

Notkun leuprorelínasetats veldur því að í upphafi hækka blóðgildi gulbúsörvandi hormóns (LH) og kynfrumnakveikju (FSH) sem leiðir til tímabundinnar hækkunar á gildum kynhormónanna, testósteróns og tvíhýdrótestósteróns hjá körlum. Samfelld notkun leuprorelínasetats veldur því að gildi LH og FSH lækka. Hjá körlum lækkar testósterón niður fyrir gildi sem fást við vönnun (≤ 50 ng/dl). Þessi lækun verður á innan við þriðju til fjórðu viku eftir að meðferð hefst. Meðalgildi testósteróns eftir sex mánuði eru $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, sambærileg gildum eftir brottám beggja eistna. Hjá öllum nema einum sjúklingi sem fengu fullan skammt, 45 mg leuprorelín, í klínísku undirstöðurannsókninni höfðu gildi sem fást við vönnun náðst eftir 4 vikur. Hjá miklum meirihluta sjúklinga voru testósteróngildin lægri en 20 ng/dl en ekki hefur enn verið metið hver heildarávinningur er af þessum lágu gildum. PSA gildi lækkuðu um 97% á sex mánuðum.

Langtímarannsóknir hafa sýnt fram á að við áframhaldandi meðferð helst testósterón undir gildum sem fást við vönnun í allt að sjö ár og líklega varanlega.

Stærð æxla var ekki mæld með beinum hætti í klínísku rannsóknarmeðferðunum en fram komu óbein gagnleg áhrif á æxli sem sjá mátti á 97% lækun meðalgilda PSA fyrir ELIGARD 45 mg.

Í fasa III slembiraðaðri klínískri rannsókn tóku þátt 970 sjúklingar með hormónaháð krabbamein í blöðruhálskirtli, sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced) (aðallega T2c-T4 með nokkrum T1c-T2b sjúklingum með svæðabundið hnútamein), en af þeim voru 483 skráðir í skammtíma andrógenbælingu (6 mánuði) í samsetningu með geislameðferð og 487 í langtímameðferð (3 ár). Borin voru saman í jafngildisgreiningu skammtíma- og langtímameðferð samhliða og viðbótarhormónameðferð með GnRH-örva (triptorelín eða goserelín). Heildardánartíðni á 5 árum reyndist vera 19,0% en 15,2% í skammtíma- og langtímameðferðarhópunum, í þeirri röð. Áhættuhlutfallið, sem sást, var 1,42 með efra einhliða 95,71% öryggisbil upp á 1,79 eða tvíhliða 95,71% öryggisbil upp á 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ fyrir jafngildi), sýnir að geislameðferð í samsetningu með 6 mánaða andrógenbælandi meðferð leiðir til síðri lifunar en geislameðferð í samsetningu með þriggja ára andrógenbælandi meðferð. Heildarlífun á 5 árum við langtímameðferð var 84,8% en við skammtímameðferð 81,0%. Munur á heildarlífsgæðum miðað við QLQ-C30 var ekki mikill milli hópanna tveggja ($P = 0,37$). Niðurstöður ráðast aðallega af fjölda sjúklinga með krabbamein sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced).

Það sem liggur að baki ábendingunni um staðbundið, hááhættu (high-risk localized) krabbamein í blöðruhálskirtli, eru birtar rannsóknir á geislameðferð í samsetningu með GnRH-hliðstæðum þ.á m. með leuprorelínasetati. Greind voru klínísk gögn úr fimm birtum rannsóknum (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 og D'Amico et al., JAMA, 2004), sem allar sýna ávinninginn af samsetningum GnRH-hliðstæða með geislameðferð. Í birtu rannsóknunum var ekki mögulegt að greina skýrt á milli viðkomandi rannsóknarþýða hvað varðaði ábendingarnar um staðbundið

krabbamein í blöðruhálskirtli, sem vaxið hefur út fyrir mörk kirtilsins (locally advanced) eða hááhættu staðbundið krabbamein í blöðruhálskirtli.

Klínískar upplýsingar hafa sýnt að geislameðferð með 3 ára andrógenbælandi meðferð í kjölfarið er ákjósanlegri en geislameðferð með 6 mánaða andrógenbælandi meðferð í kjölfarið. Mælt er með í lyfjaleiðbeiningum fyrir T3-T4 sjúklinga að andrógenbælandi meðferð standi yfir í 2-3 ár.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog: Hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í blöðruhálskirtli hækkaði meðalþéttni leuprorelins í sermi eftir fyrstu inndælinguna í 82 ng/ml 4,4 klst. (C_{max}) eftir inndælingu. Eftir þessa upphafshækkun eftir hverja inndælingu (hágildi (plateau phase) frá 3 - 168 dögum eftir hvern skammt) helst sermisþéttni hlutfallslega stöðug (0,2 - 2 ng/ml). Engin merki eru um uppsöfnun við endurtekna skammta.

Dreifing: Meðaldreifingarrúmmál leuprorelins við jafnvægi var 27 lítrar hjá heilbrigðum körlum eftir inndælingu staks skammts í bláæð. Binding við plasmaprótein manna *in vitro* var á bilinu 43% til 49%.

Brotthvarf: Hjá heilbrigðum körlum sýndi 1 mg stakur skammtur af leuprorelinasetati, sem gefinn var í bláæð, að meðalúthreinsun (mean systemic clearance) var 8,34 l/klst. með lokahelmingunartíma brotthvarfs um 3 klst. miðað við tveggja hólfa kerfi.

Engar rannsóknir á útskilnaði hafa verið gerðar á ELIGARD 45 mg.

Engar rannsóknir á umbrotum hafa verið gerðar á ELIGARD 45 mg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á leuprorelinasetati komu í ljós hjá báðum kynjum áhrif á æxlunarfæri sem vænta mátti af þekktum lyfjafræðilegum upplýsingum. Þessi áhrif reyndust vera afturkræf eftir að meðferð var hætt og viðeigandi tími til endurmyndunar var liðinn. Engin vansköpunaráhrif sáust af leuprorelinasetati. Eiturverkanir á fósturvísi/fósturlát sáust hjá kaninum í samræmi við lyfjafræðileg áhrif leuprorelinasetats á æxlunarfærin.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum voru gerðar hjá rottum og músum í 24 mánuði. Skammtaháð aukning á kirtilæxlum í heiladingli sást eftir gjöf undir húð við skammta frá 0,6 til 4 mg/kg/sólarhring hjá rottum. Engin slík áhrif sáust hjá músum.

Leuprorelinasetat og annar styrkleiki lyfsins ELIGARD 7,5 mg sem gefinn er einu sinni í mánuði, höfðu ekki stökkbreytandi eiginleika í samstæðum prófum *in vitro* og *in vivo*.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Leysir (sprauta A): Pólý(DL-lactic-co-glykólsýra) (85:15)
N-Metýlpýrrólídón

Stungulyfsstofn (sprauta B): Engin

6.2 Ósamrýmanleiki

Leuprorelinið sem er í sprautu B má aðeins blanda með leysinum í sprautu A og ekki má blanda því við neitt annað lyf.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að lyfið hefur verið tekið úr kæli má geyma það í upprunalegum umbúðum við stofuhita (við lágri hita en 25°C) í allt að fjórar vikur.

Eftir að bakkinn hefur fyrst verið opnaður á að blanda stungulyfsstofninum og leysinum, lausninni saman strax og gefa það sjúklingi.

Eftir blöndun: Notið strax þar sem seigja blöndunnar eykst með tímanum.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C) í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Lyfið á að vera við stofuhita fyrir inndælingu. Takið úr kæli um það bil 30 mínútum fyrir notkun. Eftir að lyfið hefur verið tekið úr kæli má geyma það í upprunalegum umbúðum við stofuhita (við lágri hita en 25°C) í allt að fjórar vikur.

6.5 Gerð íláts og innihald

Fortengt sprautukerfi sem samanstendur af:

- einni áfylltri, hringlaga olefín samfjölliða sprautu með stungulyfsstofni (sprauta B)
- einni áfylltri pólýprópýlen sprautu með leysi (sprauta A)
- tengi með læsihnappi fyrir sprautu A og B.

Sprauta A er með stimpilenda úr hitaþjálu gúmmí. Stimpilendinn á sprautu B er úr klóróbútýlgúmmí.

Eftirtaldar pakkningastærðir eru fánlegar:

- Sett með hitamótuðum bakka og sæfðri 18 gauge nál í pappáöskju. Bakkinn inniheldur eitt fortengt sprautukerfi og þurrkþoka.
- Fjölpakkning sem inniheldur sett með 2 fortengdum sprautukerfum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

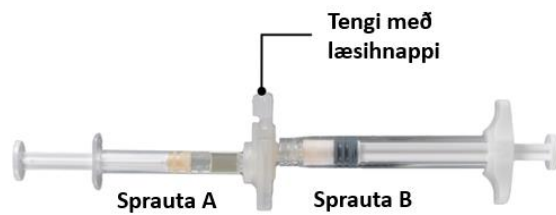
Látið lyfið ná stofuhita með því að taka það úr kæli um það bil 30 mínútum fyrir notkun. Vinsamlega undirbúið sjúklinginn fyrst fyrir inndælingu og blandið síðan lyfið samkvæmt leiðbeiningunum hér fyrir neðan. Ef lyfið er ekki undirbúið á réttan hátt, skal ekki gefa það, þar sem klínískt verkunarleysi getur orðið vegna rangrar blöndunar lyfsins.

Skref 1

Opnið bakkann með því að rífa þynnuna af frá hornunum til að tæma innihaldið á hreinan flöt. Fargið þurrkþokanum. Takið fortengda sprautukerfið úr bakkanum (Mynd 1.1). Opnið pakkningu öryggisnálarinnar (Mynd 1.2) með því að fletta pappírflípanum af. **Athugið:** Sprauta A og B eiga ekki að vera tengdar strax saman.

Mynd 1.1

Innihald bakka: fortengt sprautukerfi



Mynd 1.2

Undir bakka: öryggisnál og hetta

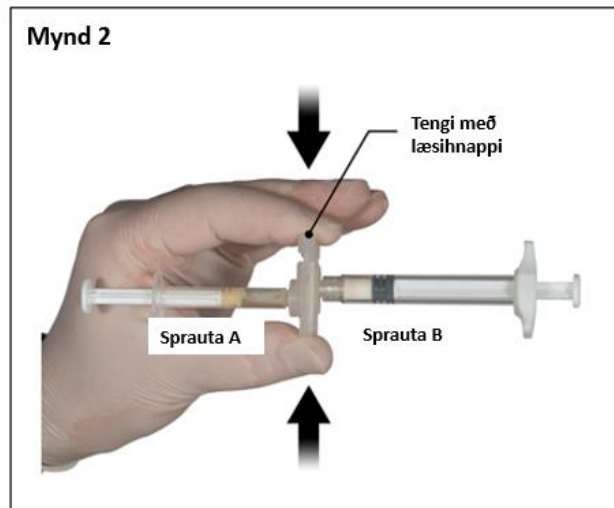


Öryggisnál og -hetta

Skref 2

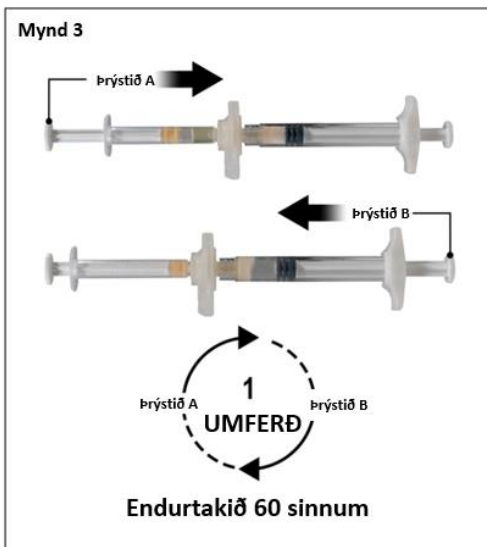
Grípið um læsihnappinn á tenginu með fingri og þumalfingri og þrýstið saman þar til smellur heyrst (Mynd 2). Sprauturnar tengjast saman. Sprautukerfið þarf ekki að snúa í ákveðna átt til að virkja tenginguna. Ekki beygja sprautukerfið (athugið að slíkt getur valdið leka þar sem sprauturnar geta þá skrúfast í sundur að hluta).

Mynd 2



Skref 3

Haldið sprautunum í láréttri stöðu og flytjið vökvann úr sprautu A yfir í leuprorelinasetat stungulyfsstofninn sem er í sprautu B. Blandið lyfinu vel saman með því að þrýsta varlega innihaldi beggja sprauta fram og til baka á milli þeirra 60 sinnum (einni umferð lýkur þegar þrýst hefur verið einu sinni á stimpilinn fyrir sprautu A og einu sinni fyrir sprautu B) í láréttri stöðu til að fá einsleita, seigfljótandi lausn (Mynd 3). Ekki beygja sprautukerfið (athugið að slíkt getur valdið leka þar sem sprauturnar geta þá skrúfast í sundur að hluta).



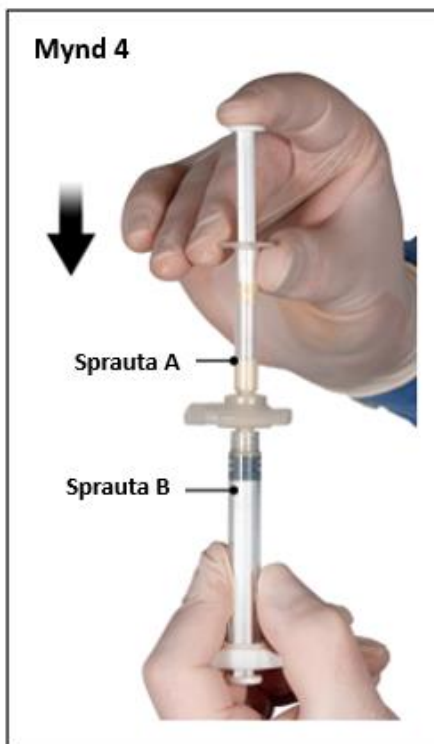
Seigfljótandi lausnin verður litlaus eða fölgul að lit þegar hún hefur verið vandlega blönduð (sem getur innifalið blæbrigði af hvítu eða fölgulu).

Mikilvægt: Eftir að blöndun skal halda tafarlaust áfram í næsta skref þar sem seigja lyfsins eykst með tímanum. Ekki setja blönduðu lausnina í kæli.

Vinsamlega athugið: Það verður að blanda lyfinu samkvæmt leiðbeiningunum; ef lyfið er hrist blandast það EKKI á fullnægjandi hátt.

Skref 4

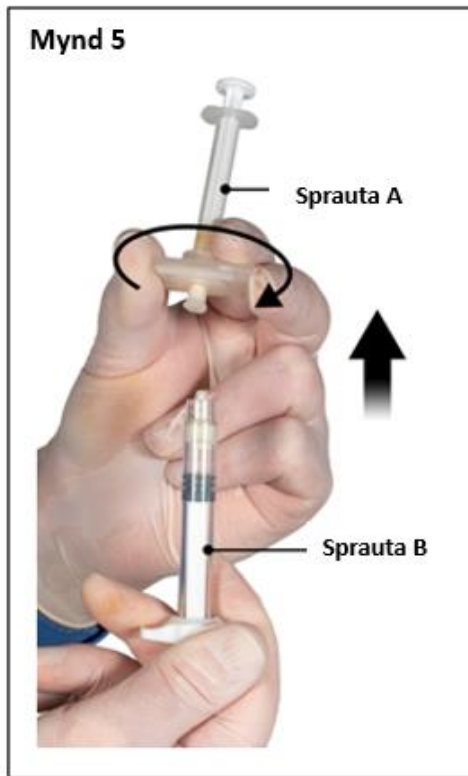
Eftir blöndun skal halda sprautunum lóðrétt með sprautu B fyrir neðan. Sprauturnar eiga að haldast fastar saman. Dragið allt uppleysta lyfið inn í sprautu B (breið sprautu) með því að þrýsta á stimpilinn á sprautu A og draga varlega út stimpilinn á sprautu B (Mynd 4).



Skref 5

Haldið um tengið og skrúfið það af sprautu B en gætið þess að stimplinum á sprautu A sé þrýst alveg niður á meðan. Sprauta A verður áfram föst við tengið (Mynd 5). Gangið úr skugga um að ekkert af lyfinu leki út þar sem nálin mun þá ekki festast tryggilega.

Vinsamlega athugið: Ein stór eða margar litlar loftbólur geta verið til staðar í lausninni – það er ásættanlegt. **Vinsamlegast fjarlægið ekki loftbólurnar úr sprautu B á þessu stigi þar sem hluti af lyfinu gæti tapast!**



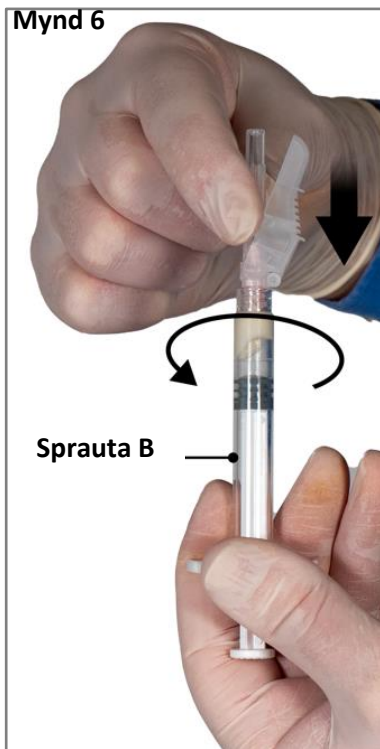
Skref 6

- Haldið sprautu B uppréttri og haldið hvíta stimplinum útdregnum til að koma í veg fyrir að lyf tapist.
- Tengjið öryggisnálinu við sprautu B með því að halda á sprautunni og snúa nálinni varlega réttisælis u.þ.b. þrjá fjórðu úr hring þar til nálin er föst (Mynd 6).

Herðið ekki of mikið þar sem það getur valdið því að það komi sprunga á nálarfestinguna sem veldur því að lyfið lekur meðan á inndælingunni stendur. Öryggishlífin getur einnig skemmst ef nálin er skrúfuð á með of miklum krafti.

Ef sprunga kemur á nálarfestinguna, hún virðist skemmd eða lekur, má ekki nota lyfið. Ekki má skipta um skemmdu nálinu og ekki má sprauta lyfinu. Farga skal öllum búnaðinum með öruggum hætti.

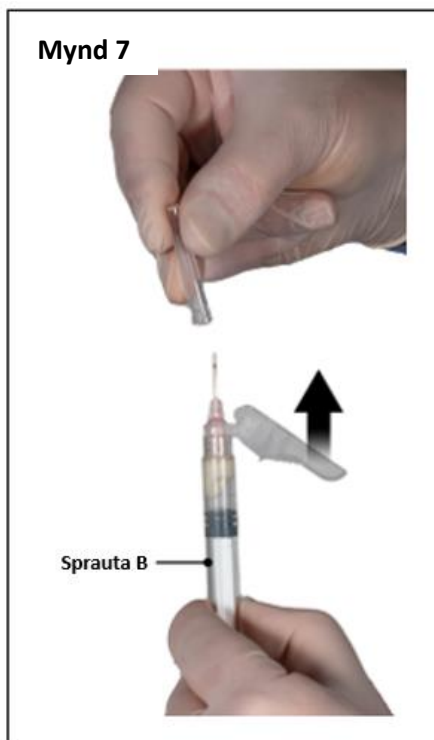
Ef nálarfestingin skemmist skal nota nýja pakkningu af lyfinu.



Skref 7

Fjarlægjið öryggishlífina frá nálinni og takið hlífina af nálinni rétt fyrir gjöf lyfsins (Mynd 7).

Mikilvægt: Ekki eiga við öryggisbúnaðinn á nálinni fyrr en komið er að lyfjagjöf. EKKI má nota lyfið ef nálartengið virðist vera skemmt eða ef leki er sýnilegur. EKKI má skipta um skemmdu nálina og EKKI má sprauta lyfinu. Ef nálartengið skemmist skal nota annað ELIGARD-sett.



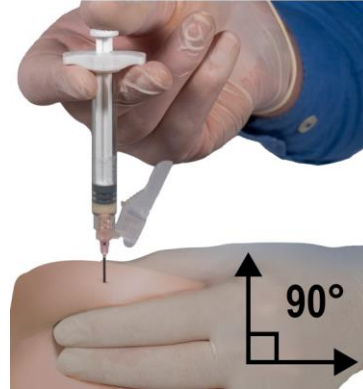
Skref 8

Fjarlægjið allar **stórar** loftbólur úr sprautu B fyrir lyfjagjöf. Lyfið er gefið undir húð og þess gætt á meðan að halda öryggishlífinni frá nálinni.

Aðferð við lyfjagjöf:

- Veljið stungustað á kvið, efri hluta rasskinna eða annan stað með hæfilegu magni af undirhúð þar sem ekki er of mikið af litarefni, hnútum, sárum eða hárum og hefur ekki verið notaður nýlega.
- Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku (fylgir ekki með).
- Klípið þétt um húðina í kringum stungustaðinn með þumal fingri og vísifingri.
- Stingið nálinni hratt inn með ríkjandi hendi þannig að nálín myndi 90° horn við yfirborð húðarinnar. Magn og fylling undirhúðarinnar og lengd nálarinnar stjórna því hversu djúpt nálín fer inn. Þegar nálín er komin inn skal sleppa húðinni.
- Sprautið lyfinu inn með því að þrýsta stimplinum jafnt og rólega niður alla leið þar til sprautan er tóm. Gangið úr skugga um að öllu lyfinu úr sprautu B hafi verið dælt inn áður en nálín er fjarlægð.
- Haldið stimplinum áfram niðri og dragið nálina snöggt út með sama 90° horni og notað var við innstunguna.

Mynd 8



Skref 9

Eftir inndælingu, á að læsa öryggishlífinni með því að nota einhverja af aðferðunum sem taldar eru upp hér að neðan.

1. Lokað á flötu yfirborði

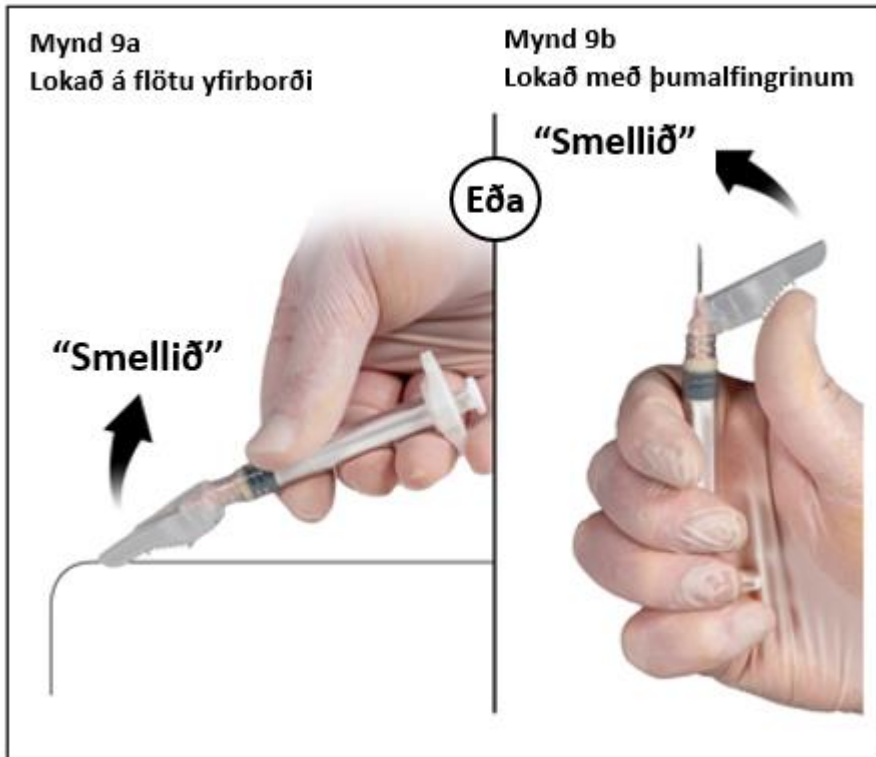
Þrýstið þeim hluta öryggishlífarinnar sem er á hjörum niður á flatt yfirborð (Mynd 9a) þannig að hún hylji nálina og læsið hlífinni.

Þegar þú heyrir og finnur „smell“ þá er búið að tryggja læsta stöðu. Í læstri stöðu er nálaroddurinn algjörlega hulinn.

2. Lokað með þumal fingrinum

Setjið þumal fingurinn á öryggishlífina (Mynd 9b), hyljið nálaroddinn og læsið hlífinni.

Þegar þú heyrir og finnur „smell“ þá er búið að tryggja læsta stöðu. Í læstri stöðu er nálaroddurinn algjörlega hulinn.



Setjið nálina og sprautuna í þar til gert flát fyrir beitta hluti um leið og öryggishlífinni hefur verið lokað.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Mílanó
Ítalía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/07/041/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. október 2007.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. september 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

3. desember 2024.