

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eligard 22,5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku, jossa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, sisältää 22,5 mg leuproreliinasetaattia vastaten 20,87 mg leuproreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine (ruisku B):

Esitäytetty ruisku, jossa valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

Liuotin (ruisku A):

Esitäytetty ruisku, jossa kirkasta, väritöntä tai kellertävää liuosta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eligard 22,5 mg on tarkoitettu hormoniriippuva isen pitkälle edenneen eturauhassyövän hoitoon sekä suuririskisen, paikallisen ja paikallisesti levinneen hormoniriippuva isen eturauhassyövän hoitoon yhdistettynä sädehoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet

Eligard 22,5 mg tulee antaa terveydenhoitohenkilöstön valvonnassa, jolla on tarvittava asiantuntemus hoitovasteen seuraamiseen.

Eligard 22,5 mg annetaan kerta-injektiona ihon alle kolmen kuukauden välein. Injektoidusta liuksesta muodostuu kiinteä depot-vaikutteinen lääkevalmiste, josta leuproreliinasetaattia vapautuu kolmen kuukauden ajan.

Yleensä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito Eligard 22,5 mg -valmisteella merkitsee pitkää hoitoa, jota ei tule lopettaa remission eikä tilanteen korjaantumisen tapahtuessa.

Eligard 22,5 mg -valmistetta voidaan käyttää neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitossa yhdistettynä sädehoitoon suuririskisessä, paikallisessa ja paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä.

Vastetta Eligard 22,5 mg -valmisteelle tulee seurata kliinisten parametrien perusteella ja määrittämällä prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus seerumissa. Kliinisissä lääketutkimuksissa on todettu, että testosteronipitoisuus kohoaa ensimmäisten kolmen päivän aikana suurimmalla osalla potilaista, joille ei ole tehty orkiektomia, ja laskee sitten alle kastroatitason 3–4 viikon kuluessa. Kastroatitaso säilyi niin kauan kuin läikehoito jatkui (testosteronin kohoamista <1 %:lla). Jos potilaan vaste näyttää suboptimaaliselta, on varmistettava, että testosteronipitoisuudessa päästään tai pysytään kastroatitotasolle. Koska virheellisestä valmistelusta, käyttövalmiiksi saattamisesta tai lääkkeen antamisesta voi aiheutua tehon puutetta, testosteronitasot on mitattava, mikäli epäillään tai todetaan käsittelyvirhe (ks. kohta 4.4).

Metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavat potilaat, joita ei ole kirurgisesti kastroitu ja jotka saavat GnRH-agonistia, esim. leuproreliinia, ja joille voidaan antaa androgeenin biosynteesin estäjiä tai androgeenireseptorin estäjiä, voivat jatkaa GnRH-agonistihoidoa.

Pediatriset potilaat

Eligard 22,5 mg -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.3).

Erityisryhmät

Kliinisiä lääketutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Ainoastaan asiaan perehtyneiden terveydenhuollon ammattilaisten tulee valmistella ja saattaa käyttövalmiiksi sekä antaa Eligard 22,5 mg -valmiste. Valmisteen käyttövalmiiksi saattamista ja antoa koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 6.6). Jos valmistetta ei ole saatettu käyttövalmiiksi asianmukaisesti, sitä ei pidä antaa potilaalle.

Kahden esitäytetyn steriilin ruiskun sisältö sekoitetaan juuri ennen kuin Eligard 22,5 mg annetaan ihonalaisena injektiona.

Eläimistä saadun kokemuksen perusteella tahatonta antoa valtimoon tai laskimoon on ehdottomasti vältettävä.

Kuten muidenkin ihonalaisena injektiona annettavien lääkevalmisteiden kohdalla on pistoskohtaa jatkuvasti vaihdeltava.

4.3 Vasta-aiheet

Eligard 22,5 mg on vasta-aiheinen naisilla ja lapsipotilailla.

Yliherkkyys leuproreliiniasetaatille, muille GnRH-agonisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joille on aiemmin tehty orkiektomia (kuten muillakin GnRH-agonisteilla, Eligard 22,5 mg ei alenna seerumin testosteronipitoisuutta enempää kirurgisen kastroation jälkeen).

Ainoana hoitona eturauhassyöpöpotilailla, joilla on selkäytimen pinnetilä tai näyttöä selkäytimen metastaaseista (ks. myös kohta 4.4)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Asianmukainen valmistelu: Käsittelyvirheitä on raportoitu. Niitä voi esiintyä missä tahansa valmisteluvaiheessa, ja ne saattavat heikentää valmisteen tehoa. Valmisteen käyttövalmiiksi saattamista ja antoa koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti (ks. kohta 6.6). Jos käsittelyvirhe tapahtuu tai sitä epäillään, on potilasta seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.2).

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa:

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on siihen liittyviä riskitekijöitä tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka saattavat pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5), lääkärin pitää arvioida riski-hyötysuhdetta sekä kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuutta ennen Eligard 22,5 mg -valmisteen käytön aloittamista.

Sydän- ja verisuonisairaudet: GnRH-agonistihoitoa saavilla miehillä on todettu suurentunut sydäninfarktin, äkillisen sydänkuoleman ja aivohalvauksen riski. Kerroinsuhteiden perusteella riski näyttää olevan vähäinen, ja sitä on arvioitava huolellisesti sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden ohella eturauhassyöpöpotilaan hoitoa määritettäessä. GnRH-agonisteja saavia potilaita on tarkkailtava sydän- ja verisuonisairauksiin viittaavien oireiden ja merkkien varalta ja hoidettava kliinisen hoitokäytännön mukaisesti.

Ohimenevä testosteronin kohoaminen: Muiden GnRH-agonistien tapaan leuproreliiniasetaatti aiheuttaa seerumin testosteronin, dihydrotestosteronin ja hapanfosfataasin pitoisuuksien ohimenevää kohoamista ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilailla voi esiintyä oireiden pahenemista tai ilmaantua uusia oireita kuten luukipua, neuropatiaa, hematuriaa tai virtsanjohtimen tai virtsarakon suun ahtautta (ks. kohta 4.8). Nämä oireet häviävät yleensä hoidon jatkuessa.

Sopivan antiandrogeenin antamista lisäksi tulee harkita, aloittaen 3 päivää ennen leuproreliinihoidon aloittamista ja jatkaen hoidon ensimmäisten 2–3 viikon aikana. Tämän on todettu estävän alussa tapahtuvan testosteronin nousun jälkivaikutuksia.

Kirurgisen kastration jälkeen Eligard 22,5 mg ei alenna seerumin testosteronipitoisuutta enempää miespuolisilla potilailla.

Luun tiheys: Luun tiheyden alenemista on ilmoitettu kirjallisuudessa miehillä, joille on tehty orkiektomia tai jotka ovat saaneet GnRH-agonistihoitoa (ks. kohta 4.8).

Antiandrogeenihoito lisää merkittävästi osteoporoosiin liittyvien luunmurtumien riskiä. Tästä on vain rajallisesti tietoa. Osteoporoosista johtuvia murtumia tavattiin 5 %:lla potilaista 22 kuukauden farmakologisen androgeenideprivaatiohoidon jälkeen ja 4 %:lla potilaista, joita oli hoidettu 5–10 vuotta. Osteoporoosista johtuvien luunmurtumien riski on yleensä suurempi kuin patologisten murtumien riski. Pitkäaikaisen testosteronivajauksen lisäksi ikääntyminen, tupakointi ja alkoholi, lihavuus ja riittämätön liikunta voivat vaikuttaa osteoporoosin kehittymiseen.

Pituitaarinen apopleksia: Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on harvinaisissa tapauksissa GnRH-agonistien annon jälkeen todettu pituitaarista apopleksiaa (aivolisäkkeen infarktiin liittyvä kliininen oire). Suurin osa näistä tapauksista on todettu 2 viikon aikana ensimmäisestä annoksesta ja jotkut ensimmäisen tunnin aikana. Pituitaarinen apopleksia ilmeni äkillisenä päänsärkynä, oksenteluna, näköhäiriönä, oftalmoplegiana, mielentilan muutoksina ja joskus kardiovaskulaarisena kollapsina. Välitön lääkärinhoito on välttämätöntä.

Hyperglykemia ja diabetes: GnRH-agonistihoitoa saavilla miehillä on todettu suurentunut hyperglykemian ja diabeteksen riski. Hyperglykemia saattaa ilmetä diabetes mellituksen kehittymisenä tai diabetespotilaiden huonontuneena glukoosikontrollina. GnRH-agonistihoitoa saavien potilaiden verensokeria ja/tai glykohemoglobiinia (HbA1C) tulee seurata määräajoin ja hoitaa hyperglykemiaa tai diabetesta koskevien hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Kouristukset: Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on todettu kouristuksia leuproreliiniasetaattia käyttävillä potilailla, joilla on tai ei ole ollut altistavia tekijöitä. Kouristuksia hoidetaan kliinisen hoitokäytännön mukaisesti.

Muita tapahtumia: Virtsanjohtimen ahtautta ja selkäytimen pinnettä, joka voi aiheuttaa paralyysin ja mahdollisesti hengenvaarallisia komplikaatioita, on ilmoitettu GnRH-agonistien käytön yhteydessä. Jos selkäytimen pinnettä tai munuaisten vajaatoiminta kehittyy, nämä komplikaatiot on hoidettava tavanomaiseen tapaan.

Potilaita, joilla on nikama- ja/tai aivometastaaseja, ja potilaita, joilla on virtsatieahtaus, tulee seurata tarkasti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eligard 22,5 mg valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä lääkeinteraktiotutkimuksia. Leuproreliiniasetaatin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole ilmoituksia.

Koska androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, Eligard 22,5 mg -valmisteen samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat pidentää QT-aikaa tai jotka voivat aikaansaada kääntyvien kärkien takykardiaa - esim. ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet yms. - on arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Ei oleellinen, sillä Eligard 22,5 mg on vasta-aiheinen naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Eligard 22,5 mg -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Hoidon aikana voi haittavaikutuksena tai perussairaudesta johtuen ilmetä väsymystä, heitehuimausta ja näköhäiriöitä, jotka saattavat heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Eligard 22,5 mg -hoidon yhteydessä tavattavat haittavaikutukset johtuvat lähinnä leuproreliiniasetaatin spesifisestä farmakologisesta vaikutuksesta eli tiettyjen hormonipitoisuuksien nousuista ja laskuista. Yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia ovat kuumat aallot, pahoinvointi, huonovointisuus ja väsymys sekä ohimenevä paikallinen pistoskohdan ärsytys. Lievinä tai kohtalaisina kuumia aaltoja esiintyy n. 58 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittatapahtumia ilmoitettiin Eligard-valmisteen kliinisissä lääketutkimuksissa potilailla, joilla oli pitkälle edennyt eturauhassyöpä. Haittavaikutusten esiintymistiheys luokitellaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Eligard-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset	
<i>Infektiot</i>	
Yleinen	nasofaryngiitti
Melko harvinainen	virtsatieinfektio, paikallinen ihotulehdus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
melko harvinainen	diabeteksen paheneminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
melko harvinainen	unihäiriöt, depressio, libidon heikkeneminen
<i>Hermosto</i>	
melko harvinainen	huimaus, päänsärky, hypestesia, unettomuus, maku- ja hajuaistin häiriöt, huimaus
harvinainen	poikkeavat tahattomat liikkeet
<i>Sydän</i>	
tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
<i>Verisuonisto</i>	
hyvin yleinen	kuumat aallot
melko harvinainen	hypertensio, hypotensio
harvinainen	pyörtäminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	

Taulukko 1: Eligard-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset	
melko harvinainen	nenän vuotaminen, dyspnea
tuntematon	interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
yleinen	pahoinvointi, ripuli, maha-suolitulehdus/koliitti
melko harvinainen	ummetus, suun kuivuus, ruoansulatushäiriö, oksentelu
harvinainen	ilmavaivat, röyhtäily
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
hyvin yleinen	ekkymoosit, ihon punoitus
yleinen	kutina, yöhikoilu
melko harvinainen	ihon nihkeys, lisääntynyt hikoilu
harvinainen	alopesia, äkilliset ihoreaktiot
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
yleinen	artralgia, raajakipu, myalgia, jäykkyys, heikkous
melko harvinainen	selkäkipu, lihaskouristukset
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
yleinen	harventunut virtsaaminen, virtsaamisvaikeus, dysuria, nokturia, oliguria
melko harvinainen	virtsarakkospasmi, hematuria, tiheävirtsaisuuden paheneminen, virtsaretentio
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
yleinen	rintojen aristus, kivesatrofia, kiveskipu, infertilitaetti, rintojen liikakasvu, erektiohäiriöt, peniksen koon pieneneminen
melko harvinainen	gynekomastia, impotenssi, kiveshäiriö
harvinainen	kipu rinnoissa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
hyvin yleinen	väsytys, pistoskohdan kirvely, pistoskohdan parestesiat
yleinen	huonovointisuus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan mustelmanmuodostus ja -pistely
melko harvinainen	pistoskohdan kutina, pistoskohdan kovettuma, letargia, kipu, kuumeilu
harvinainen	injektiokohdan haava
hyvin harvinainen	injektiokohdan kuolio
<i>Veri ja imukudos</i>	
yleinen	hematologiset muutokset, anemia
<i>Tutkimukset</i>	
yleinen	veren kreatiinifosfokinaasin nousu, vuotoajan piteneminen
melko harvinainen	kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut veren triglyseriditaso, protrombiiniajan piteneminen, painon nousu

Muita leuproreliiniasetaattihoidon yhteydessä yleisesti ilmoitettuja haittatapahtumia ovat ääreisosien turvotus, keuhkoembolia, palpitaatiot, myalgia, lihasheikkous, ihotunnon muutokset, vilunväristykset, ihottuma, amnesia ja näköhäiriöt. Lihasatrofiaa on havaittu tämän luokan valmisteiden pitkäaikaiskäytössä. Hypofyysiadenooman infarktaatiota on harvoin todettu lyhyt- ja pitkäaikaisen GnRH-agonistikäytön yhteydessä. Harvinaisena on ilmoitettu trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Muutoksia glukoositoleranssissa on raportoitu.

Kouristuksia on raportoitu GnRH-agonistien/analogien annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Eligard 22,5 mg -injektion jälkeen ilmoitetut paikalliset haittatapahtumat vastaavat tyypillisesti samanlaisten ihon alle pistettävien valmisteiden yhteydessä esiintyviä.

Yleensä nämä ihonalaisen injektion jälkeiset paikalliset haittatapahtumat ovat lieviä ja kestoltaan lyhyiksi kuvattuja.

Anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita on joskus harvoin raportoitu GnRH-agonistien/analogien annon jälkeen.

Luuntiheyden muutokset

Luuntiheyden pienenemistä on ilmoitettu lääketieteellisessä kirjallisuudessa miehillä, joille on tehty orkiektomia tai joita on hoidettu GnRH-agonisteilla. Voidaan odottaa, että pitkäaikaisessa leuproreliinihoidossa voi esiintyä osteoporoosin merkkien lisääntymistä. Osteoporoosista johtuva murtumariski: ks. kohta 4.4.

Taudin merkkien ja oireiden paheneminen

Leuproreliiniasetaattihoito voi aiheuttaa taudin merkkien ja oireiden pahenemista ensimmäisten viikkojen aikana. Jos nikamametastaasit ja/tai virtsatieahtausta tai hematuria pahenevat, voi ilmetä neurologisia oireita kuten alaraajojen heikkoutta ja/tai parestesioita tai virtsatieoireiden pahenemista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eligard 22,5 mg -valmisteen väärinkäyttö ja tahallinen yliannostus eivät ole todennäköisiä. Leuproreliiniasetaatin kliinisessä käytössä ei ole todettu väärinkäyttöä tai yliannostuksia. Yliannostapauksessa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asianmukaista oireenmukaista hoitoa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet

ATC-koodi: L02A E02

Leuproreliiniasetaatti on luonnollisen gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) synteettinen nonapeptidiagonisti, joka jatkuvasti annettuna estää aivolisäkkeen gonadotropiinituotantoa ja estää miehen steroidituotantoa kiveksissä. Tämä vaikutus kumoutuu kun lääkitys lopetetaan. Analogi on kuitenkin potentimpi kuin luonnollinen hormoni ja testosteronitasojen palautuminen saattaa vaihdella eri potilaiden välillä.

Leuproreliiniasetaatin anto aiheuttaa aluksi luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkeleja stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuksien nousun veressä, mikä johtaa gonadosteroidien testosteronin ja dihydrotestosteronin pitoisuuksien ohimenevään kohoamiseen miehillä. Jatkuva leuproreliiniasetaatin anto saa aikaan LH- ja FSH-pitoisuuksien laskun. Miehellä testosteronipitoisuus laskee alle kastrootiotason (≤ 50 ng/dl). Nämä pitoisuuksien alenemiset tapahtuvat 3–5 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Keskimääräinen testosteronitaso 6 kuukauden kohdalla on $10.1 (\pm 0.7)$ ng/dl, joka on verrattavissa molemmipuolisen orkiektomian jälkeen mitattavaan tasoon. Kaikki kliiniseen tutkimukseen osallistuneet, 22,5 mg leuproreliinia saaneet potilaat saavuttivat kastrootiotason 5 viikossa; 99 % 28. päivään mennessä. Huomattavalla enemmistöllä potilaista mitatut testosteronitasot olivat alle

20 ng/dl, vaikka alhaisista tasoista koituvaa hyötyä ei olekaan vielä vahvistettu. PSA-arvot laskivat 98 %:lla kuuden kuukauden aikana.

Pitkäaikaistutkimukset ovat osoittaneet, että hoidon jatkuessa testosteronipitoisuus pysyy alle kastrotiotason enimmillään seitsemän vuotta, luultavasti loputtomiin.

Kasvainten kokoa ei suoraan mitattu kliinisen tutkimuksen aikana, mutta epäsuora edullinen vaste kasvaimen kokoon todettiin 98 %:lla, joilla PSA-keskiarvo laski Eligard 22,5 mg -valmistetta käytettäessä.

Satunnaistetussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 970 paikallisesti levinnyttä eturauhassyöpää sairastavaa potilasta - enimmäkseen T2c-T4 ja jonkin verran T1c-T2b potilaita, joilla oli patologinen paikallinen imusolmukesairaus (pathological regional nodal disease) - verrattiin kahden hoidon vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittavassa analyysissä lyhytaikaista hoitoa pitkäaikaishoitoon, jonka yhteydessä annettiin adjuvantti hormonaaliohoito GnRH-agonistilla (triptoreliini tai gosereliini). Potilaista 483:lle annettiin lyhytaikainen androgeenideprivaatiohoito (6 kuukautta) yhdistettynä sädehoitoon, ja 487 potilaalle annettiin pitkäaikaishoitoa (3 vuotta). Viiden vuoden hoidon jälkeen kokonaiskuolleisuus oli lyhytkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä kaikkiaan 19,0 % ja pitkäkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä 15,2 %. Havaittu riskisuhde (Hazard ratio) 1,42 (ylempi yksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = 1,79 ja kaksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = 1,09, 1,85, vertailukelpoisuuden (non-inferiority) p-arvo = 0,65) osoittaa, että sädehoidolla ja 6 kuukauden androgeenideprivaatiohoidolla selviytyminen oli heikompaa verrattuna sädehoitoon ja 3 vuoden androgeenideprivaatiohoitoon. Viiden vuoden elossaololuku oli 84,8 % pitkäaikaishoitoa saaneilla ja vastaavasti 81,0 % lyhytaikaishoitoa saaneilla potilailla. Yleinen elämänlaatu, käyttäen QLQ-C30-arvoa, ei eronnut merkittävästi eri ryhmien välillä (P = 0,37). Tuloksissa oli hallitsevana potilaspopulaatio, jolla oli paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä.

Suuririskisen paikallisesti levinneen eturauhassyövän indikaatiota koskeva näyttö perustuu sädehoidon ja GnRH-analogien, kuten leuproreliiniasetaatin, yhdistelmästä julkaistuihin tutkimuksiin. Kliiniset tiedot viidestä julkaistusta tutkimuksesta analysoitiin (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 ja D'Amico et al., JAMA, 2004), ja nämä tutkimukset osoittivat sädehoidon yhdistettynä GnRH-analogeihin olevan hyödyllinen. Julkaistuissa tutkimuksissa ei voitu tehdä selvää eroa tutkimusryhmien, paikallisesti edenneen eturauhassyövän ja suuririskisen paikallisesti levinneen eturauhassyövän indikaatioiden välillä.

Kliiniset tiedot osoittavat, että sädehoito ja 3 vuoden androgeenideprivaatiohoito sädehoidon jälkeen on parempi vaihtoehto kuin sädehoito ja 6 kuukauden androgeenideprivaatiohoito. Lääketieteellisissä ohjeissa suositellaan sädehoitoa saavien T3-T4-potilaiden androgeenideprivaatiohoidon kestoksi 2–3 vuotta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Potilailla, joilla on pitkälle edennyt eturauhassyöpä, keskimääräiset leuproreliinipitoisuudet seerumissa kohoavat ensimmäisestä pistoksesta alkaen 127:ään ng/ml:ssa 4,6 tuntia (C_{max}) injektion jälkeen. Ensimmäisestä injektioista alkaen jokaisen pistoksen jälkeen (tasannevaihe 3-84 päivää kunkin annoksen jälkeen) pitoisuudet seerumissa pysyvät suhteellisen vakioina (0,2–2 ng/ml). Merkkejä kumuloitumisesta jatkuvassa annostelussa ei ole.

Jakautuminen: Laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen leuproreliinin vakaan tilan jakautumistilavuuden keskiarvo terveillä vapaaehtoisilla miehillä oli 27 litraa. *In vitro* sitoutumisaste ihmisen plasmaproteiineihin oli 43 %–49 %.

Metaboloituminen: Terveillä vapaaehtoisilla miehillä laskimoon annettu 1 mg:n leuproreliiniasetaattibolus osoitti, että systeemisen puhdistuman keskiarvo oli 8,34 l/h, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin 3 tuntia kaksitilamallin perusteella.

Eritymistä ei Eligard 22,5 mg -valmisteella ole tutkittu.

Lääkeaineen metaboliatutkimuksia ei Eligard 22,5 mg -valmisteella ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa leuproreliiniasetaatilla todettiin molempien sukupuolten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia, jotka olivat tunnettujen farmakologisten ominaisuuksien perusteella odotettavissa. Nämä vaikutukset näyttivät korjautuvan hoidon lopettamisen ja tietyn regeneraatioajan jälkeen. Leuproreliiniasetaatin ei todettu olevan teratogeeninen. Alkiotoksisuutta/kuolleisuutta havaittiin kaneilla. Tämä havainto on leuproreliiniasetaatin lisääntymiselimiin kohdistuvien farmakologisten vaikutusten mukainen.

Karsinogeenisuustutkimuksia tehtiin rotilla ja hiirillä 24 kuukauden ajan. Rotilla havaittiin annoksesta riippuvaa hypofyysiperäisten adenoomien lisääntymistä annostasolla 0,6–4 mg/kg/vrk ihon alle. Tällaista vaikutusta ei havaittu hiirillä.

Leuproreliiniasetaatin ja yhden kuukauden hoitoon tarkoitetun Eligard 7,5 mg -valmisteen ei todettu olevan mutageenisia *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liuetin (ruisku A): Poly(DL-laktaattiglykolaatti) (75:25)
N-metyylipyrrolidoni

Kuiva-aine (ruisku B): -

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ruiskussa B oleva leuproreliini on sekoitettava ainoastaan ruiskussa A olevan liuottimen kanssa eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Kun valmiste on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessaan huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 4 viikon ajan.

Alustan ensimmäisen avaamisen jälkeen on injektiokuiva-aine ja liuetin liuosta varten valmistettava heti käyttöön ja annettava potilaalle.

Käytettävä välittömästi käyttöön valmistamisen jälkeen, sillä liuoksen viskositeetti lisääntyy ajan myötä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Valmisteen on oltava huoneenlämpöistä ennen pistämistä. Ota pois jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttöä. Kun valmiste on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessaan huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 4 viikon ajan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

Kaksi esitäytettyä ruiskua, joista toinen on valmistettu syklistä olefiinikopolymeeristä ja sisältää kuiva-aineen (ruisku B) ja toinen on valmistettu polypropyleenistä ja sisältää liuottimen (ruisku A). Nämä kaksi ruiskua yhdessä muodostavat sekoitusjärjestelmän.

Ruiskussa A on termoplastisesta kumista valmistettu männänkärki ja polyetyleenistä tai polypropyleenistä valmistettu Luer Lock -suojus. Ruiskun kärjen suojus on bromobutyylilikumia, ja ruiskun B männänkärjet ovat klorobutyylilikumia.

Seuraavat pakkausko

- Pakkaus, jossa kaksi lämpömuovattua alustaa pahvikotelossa. Toinen alusta sisältää yhden esitäytetyn polypropyleeniruiskun A, pidemmän männän ja kuivikepussin. Toinen alusta sisältää esitäytetyn, syklistä olefiinikopolymeeristä valmistetun ruiskun B, 20 gaugen steriilin neulan ja silikonikuivikepussin.
- Pakkaus, jossa 2 x 2 ruiskun pakkausta (1 x ruisku A; 1 x ruisku B).

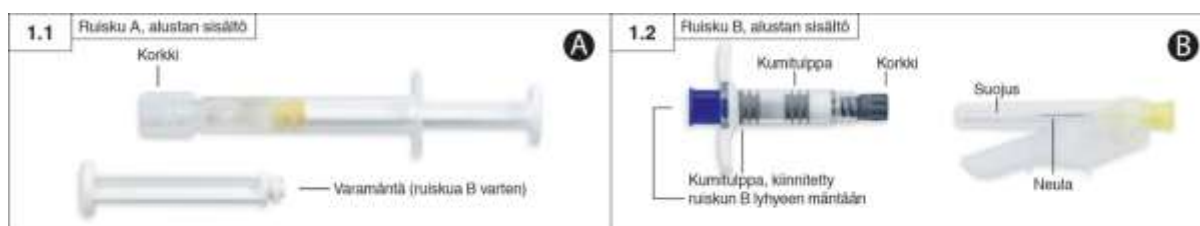
Kaikkia pakkausko

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

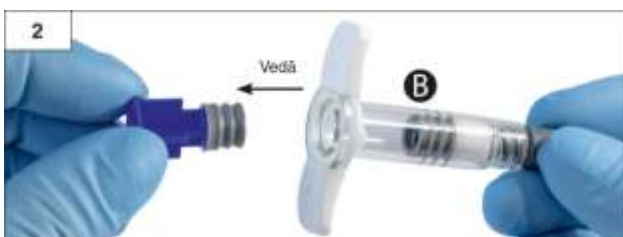
Anna tuotteen lämmentä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä ottamalla se pois jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttöä.

Valmistele potilas injektiota varten ennen valmisteen käyttövalmiiksi saattamista seuraavien ohjeiden mukaan. Jos valmistetta ei ole saatettu käyttövalmiiksi asianmukaista tekniikkaa käyttäen, sitä ei pidä antaa potilaalle, sillä valmisteen kliininen teho saattaa heikentyä, jos käyttövalmiiksi saattamista ei ole tehty oikein.

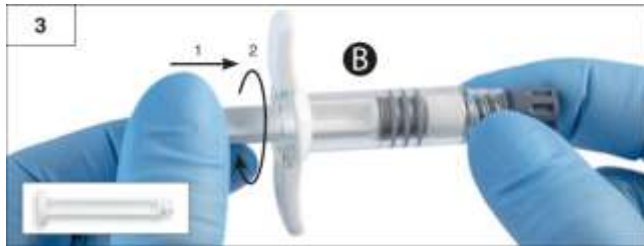
1. Avaa molemmat alustapakkaukset (revi folio auki kulmasta, jossa on pieni kupla) ja tyhjennä sisältö puhtaalle alustalle (kaksi alustaa, joissa ruisku A (kuva 1.1) ja ruisku B (kuva 1.2)). Heitä kuivikepussit pois.



2. **Vedä** lyhyt sininen männänvarsi ja siinä oleva harmaa tulppa ruiskusta B pois (**älä kierrä**) ja heitä ne pois (kuva 2). **Älä yritä sekoittaa valmistetta silloin, kun molemmat tulpat ovat paikoillaan.**



3. Kierrä varovasti valkoinen varamäntä ruiskussa B olevaan harmaaseen tulppaan (kuva 3).



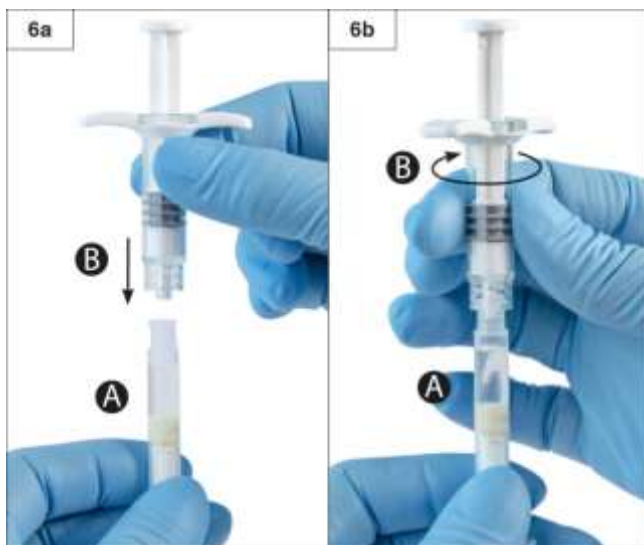
4. Poista ruiskun B harmaa kumikorkki ja laita ruisku sivuun (kuva 4).



5. Pidä ruiskua A pystyasennossa vuotamisen estämiseksi ja kierrä ruiskun A kirkas korkki auki (kuva 5).



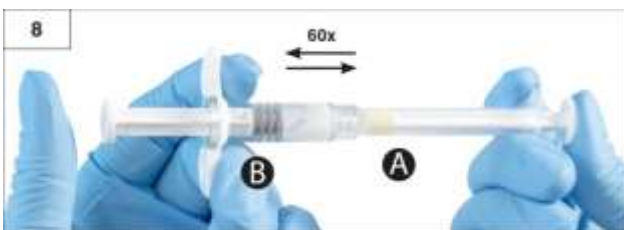
6. Yhdistä ruiskut painamalla ja kiertämällä ruisku B ruiskuun A, kunnes ne ovat kunnolla kiinni (kuva 6a ja 6b).
Älä kierrä liian tiukalle.



7. Käännä yhdistetyt ruiskut ympäri ja pidä ne pystyasennossa siten, että ruisku B on alempana. Siirrä ruiskussa A oleva neste kuiva-ainetta (leuproreliiniasetaatti) sisältävään ruiskuun B (kuva 7).



8. Sekoita perusteellisesti mutta varovasti edestakaisin ruiskujen kesken pitäen ruiskut vaaka-asennossa (yhteensä 60 kertaa eli noin 60 sekunnin ajan), jotta saat tasaisen, viskoosisen liuoksen (kuva 8). Älä taivuta ruiskuja (huomaa, että tästä voi aiheutua vuotoa, sillä ruiskut saattavat osittain kiertyä irti toisistaan).

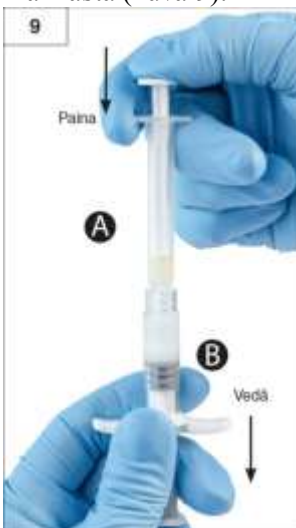


Huolellisen sekoittamisen jälkeen muodostuu viskoosinen, väriltään väritön, valkoinen tai kellertävä liuos (häivähdys valkoisesta kellertävään).

Tärkeää: Etene seuraavaan vaiheeseen välittömästi sekoittamisen jälkeen, sillä valmisteon viskositeetti muuttuu ajan myötä. Älä laita sekoitettua valmistetta jääkaappiin.

Huom: Sekoittaminen on tehtävä ohjeiden mukaan. Ravistamalla valmiste EI sekoitu riittävästi.

9. Pidä ruiskut pystyasennossa siten, että ruisku B on alempana. Ruiskujen pitäisi pysyä tiukasti yhdessä. Vedä koko sisältö ruiskuun B (lyhyt, leveä ruisku) painamalla ruiskun A mäntää ja vetämällä kevyesti ruiskun B männästä (kuva 9).



10. Kierrä ruisku A irti painaen samalla ruiskun A mäntää (kuva 10). Varmista, ettei liuosta valu ulos, sillä neula ei tällöin kiinnity kunnolla.

Huom: Valmisteeseen saattaa jäädä yksi iso tai useita pieniä ilmakuplia; tämä on asiaankuuluvaa.

Älä poista ilmakuplia ruiskusta B tässä vaiheessa, sillä valmistetta saattaa joutua hukkaan.



11.

- Pidä ruisku B pystyasennossa ja pidä valkoista mäntää vedettynä, jotta liuosta ei joudu hukkaan.
- Avaa turvaneulapakkaus repimällä taustapaperi ja ota neula ulos. Älä poista saranoitua turvasuojusta.
- Kiinnitä turvaneula ruiskuun B pitämällä ruiskua ja kääntämällä neulaa varovasti myötäpäivään noin kolme neljäsosakierrosta, kunnes neula on tukevasti kiinni (kuva 11).

Älä kierrä liian tiukalle, koska neulan kanta voi haljeta, minkä seurauksena liuosta voi vuotaa injektioon aikana.

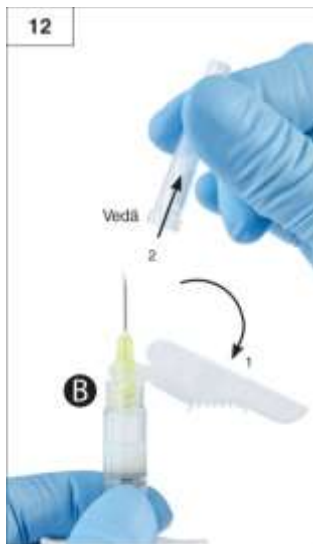
Jos neulan kanta halkeaa, näyttää vaurioituneelta tai vuotaa, valmistetta ei saa käyttää. Vaurioitunutta neulaa ei saa korvata tai vaihtaa, eikä liuosta saa injektoida. Koko valmiste on hävitettävä turvallisesti.

Jos neulan kanta vaurioituu, koko valmiste on vaihdettava uuteen.



12. Poista neulan turvasuojus ja vedä pois neulansuojus ennen valmisteen antamista (kuva 12).

Tärkeää: Älä koske turvaneulamekanismiin ennen valmisteen antamista.

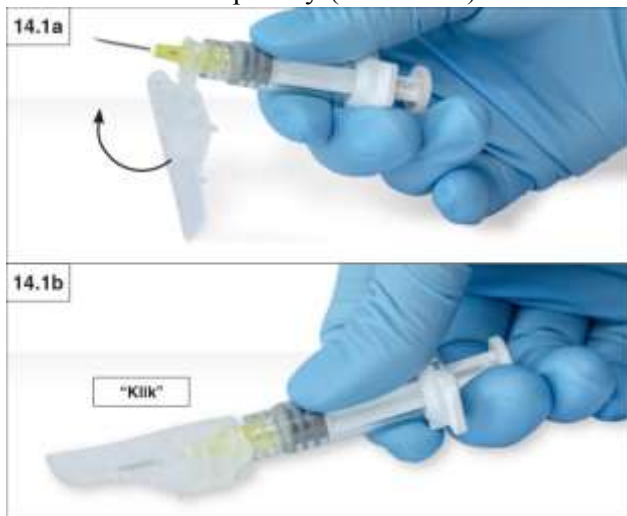


13. Ennen valmisteen antoa poista ruiskussa B mahdollisesti olevat isot ilmakuplat. Anna valmiste ihon alle, ja pidä samaan aikaan turvasuojus loitolla neulasta. Varmista, että koko ruiskun B sisältö injektoidaan.
14. Injektion jälkeen lukitse neulan turvasuojus jommalla kummalla alla esitetyistä tavoista.

1. Sulkeminen tasaisella pinnalla

Paina turvasuojusta, vipupuoli alaspäin, tasaista pintaa vasten (kuva 14.1a ja b) neulan peittämiseksi ja suojuksen lukitsemiseksi.

Varmista lukitus kuuntelemalla ja tunnustelemalla (lukituksesta kuuluu ”klik”). Turvaneula on lukittu, kun neulan kärki on kokonaan peitetty (kuva 14.1b).



2. Sulkeminen peukalolla

Aseta peukalo turvasuojuksen alle (kuva 14.2a), peitä neulan kärki suojuksella, ja lukitse suojus.

Varmista lukitus kuuntelemalla ja tunnustelemalla (lukituksesta kuuluu ”klik”). Turvaneula on lukittu, kun neulan kärki on kokonaan peitetty (kuva 14.2b).



15. Kun turvasuojus on lukittu, hävitä neula ja ruisku heti laittamalla ne niille kuuluviin säiliöihin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma a/s, Kajakvej 2, 2770 Kastrup, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19917

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3. kesäkuuta 2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.8.2020