

8719 - 2019

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Элигард, 7,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Элигард, 22,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Элигард, 45 мг, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: лейпрорелин.

Дозировка 7,5 мг

Каждый шприц Б содержит 13,1 мг лейпрорелина (в виде ацетата*).

Восстановленный раствор (вводимая доза) содержит 7,5 мг лейпрорелина (в виде ацетата), что эквивалентно 6,96 мг лейпрорелина.

Дозировка 22,5 мг

Каждый шприц Б содержит 32,6 мг лейпрорелина (в виде ацетата*).

Восстановленный раствор (вводимая доза) содержит 22,5 мг лейпрорелина (в виде ацетата), что эквивалентно 20,87 мг лейпрорелина.

Дозировка 45 мг

Каждый шприц Б содержит 63,7 мг лейпрорелина (в виде ацетата*).

Восстановленный раствор (вводимая доза) содержит 45 мг лейпрорелина (в виде ацетата), что эквивалентно 41,7 мг лейпрорелина.

**Избыток лейпрорелина ацетата компенсирует потери в шприце, соединительном устройстве и игле.*

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

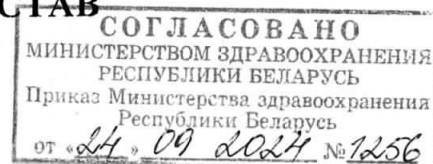
Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

Шприц А (растворитель)**Дозировка 7,5 мг**

От светло-желтой до светло-желтой с коричневатым оттенком прозрачная, вязкая жидкость, практически свободная от видимых частиц и посторонних включений. Допускается наличие пузырьков воздуха.

Дозировка 22,5 мг

От бесцветной до светло-желтой, прозрачная, вязкая жидкость, практически свободная от



87 19 - 2019

видимых посторонних частиц и посторонних включений. Допускается наличие пузырьков воздуха.

Дозировка 45 мг

От бесцветной до светло-желтой, прозрачная, вязкая жидкость практически свободная от видимых частиц и посторонних включений. Допускается наличие пузырьков воздуха.

Шприц Б (лиофилизат лейпрорелина ацетата)

Лиофилизат от белого до почти белого цвета практически свободный от видимых посторонних частиц.

Восстановленный раствор

Дозировка 7,5 мг

От светло-желтой до светло-желтой с коричневатым оттенком вязкая жидкость без видимых посторонних частиц. Допускается наличие пузырьков воздуха.

Дозировка 22,5 мг

От бесцветной до светло-желтого цвета вязкая жидкость без видимых посторонних частиц. Допускается наличие пузырьков воздуха.

Дозировка 45 мг

От бесцветной до светло-желтого цвета вязкая жидкость без видимых посторонних частиц. Допускается наличие пузырьков воздуха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

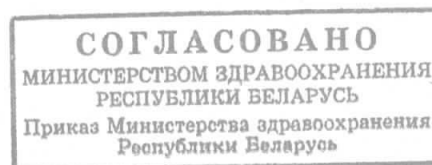
Препарат Элигард показан для лечения гормонозависимого распространенного рака предстательной железы и для лечения локализованного и местнораспространенного гормонозависимого рака предстательной железы высокого риска в сочетании с лучевой терапией.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Препарат Элигард должен применяться только под контролем специалиста здравоохранения, имеющего достаточный опыт для оценки эффекта лечения.

Препарат Элигард назначают в виде подкожной инъекции один раз в месяц при дозировке 7,5 мг, один раз в три месяца при дозировке 22,5 мг и один раз в шесть месяцев при дозировке 45 мг. Содержимое двух заранее наполненных стерильных шприцев должно быть смешано непосредственно перед подкожным введением препарата Элигард. Введенный раствор образует депо препарата, обеспечивающее постоянное высвобождение



8719 - 2019

лейпрорелина в течение указанного периода. Как правило, терапия распространенного рака предстательной железы с использованием препарата Элигард предусматривает длительное лечение и не должна прекращаться при наступлении улучшения или ремиссии. Препарат Элигард может использоваться в качестве неоадыювантной или адыювантной терапии в сочетании с лучевой терапией у пациентов с локализованным раком высокого риска и местно-распространенным раком простаты.

Ответ на терапию препаратом Элигард необходимо контролировать по клиническим параметрам и измерению концентрации простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови. Результаты клинических исследований показали, что концентрация тестостерона увеличивается в первые 3 дня лечения у большинства пациентов без орхизектомии, а затем снижается до уровня медикаментозной кастрации в течение 3-4 недель. Впоследствии данные показатели остаются неизменными при продолжении терапии лекарственным препаратом (< 1 % случаев существенного повышения концентраций тестостерона). В случае, если ответ пациента на терапию является недостаточным, необходимо убедиться, что концентрация тестостерона в сыворотке крови достигла или остается на кастрационном уровне. Отсутствие клинической эффективности может наблюдаться при неправильном приготовлении, восстановлении и введении препарата; в случае предполагаемой или известной ошибки необходимо оценить уровень тестостерона (см. Раздел 4.4).

У пациентов с метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, не подвергавшихся хирургической кастрации и получающих агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), такие как лейпрорелин, лечение агонистами ГнРГ может быть продолжено на фоне применения ингибиторов биосинтеза андрогенов или ингибиторов андрогенных рецепторов.

Коррекция доз для особых популяций пациентов

Клинических данных по применению препарата Элигард у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью нет.

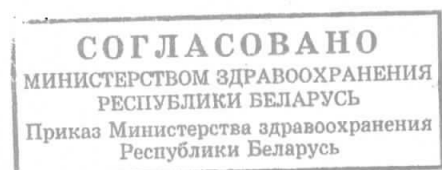
Дети

Клинических данных по применению препарата Элигард у детей в возрасте от 0 до 18 лет нет (см. также раздел 4.3).

Способ применения

Подкожно.

Препарат Элигард должны готовить, разводить и вводить только медицинские работники, хорошо знакомые с этими процедурами. Инструкции по восстановлению и введению



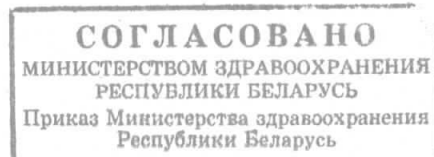
87 19 - 2019

препарата должны строго соблюдаться (см. разделы 4.4 и 6.6). Если препарат приготовлен не соответствующим образом, его не следует вводить.

Содержимое двух предварительно заполненных шприцов необходимо смешивать непосредственно перед введением препарата.

Исходя из данных, полученных в исследованиях на животных, необходимо избегать внутриартериальных или внутривенных инъекций.

Как и в случае с другими лекарственными препаратами, вводимыми подкожно, места инъекций следует периодически менять.



4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к лейпрорелину, другим агонистам ГнРГ и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- противопоказан пациентам ранее перенесшим хирургическую кастрацию (как и в случае с другими агонистами ГнРГ, Элигард не приводит к дальнейшему снижению сывороточного тестостерона в случае хирургической кастрации);
- противопоказан женщинам;
- противопоказан детям;
- в качестве единственного препарата для лечения пациентов с раком предстательной железы со сдавлением спинного мозга или наличием метастазов в позвоночник (см. Раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Правильное восстановление препарата.

Отмечены случаи ошибок обращения с препаратом, которые могут возникнуть на любом этапе процесса приготовления препарата, и которые могут потенциально привести к отсутствию эффективности. Инструкции по восстановлению и введению препарата должны строго соблюдаться (см. раздел 6.6). В случае подозреваемой или известной ошибки обращения, следует наблюдать за пациентом соответствующим образом (см. раздел 4.2).

Андрогенная депривационная терапия может удлинять интервал QT.

Перед назначением препарата Элигард врачи должны оценивать соотношение пользы и риска (включая возникновение желудочковой тахикардии типа «пируэт») у пациентов с анамнезом или факторами риска удлинения интервала QT, принимающих препараты, которые могут удлинять интервал QT.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Сообщалось о повышенном риске развития инфаркта миокарда, внезапной сердечной

8719 - 2019

смерти и инсульта при приеме мужчинами препаратов-агонистов ГнРГ. Такой риск не подкреплён достаточным количеством результатов в пределах обобщенного соотношения показателей, поэтому его следует внимательно оценивать вместе с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний при принятии решения о выборе метода лечения для пациентов, страдающих раком простаты. Пациенты, принимающие препараты-агонисты ГнРГ, должны проходить обследование на предмет появления симптомов и признаков, свидетельствующих о развитии сердечно-сосудистых заболеваний, а также проходить лечение, основанное на современных принципах клинической практики.

Временное повышение содержания тестостерона

Препарат Элигард, как и другие препараты-агонисты ГнРГ, в течение первой недели лечения вызывает кратковременное повышение концентрации тестостерона, дигидротестостерона и кислой фосфатазы в сыворотке крови, в связи с чем у пациентов могут усиливаться симптомы или возникнуть новые, такие как боль в костях, неврологические расстройства, гематурия, обструкция мочеточника или инфравезикальная обструкция. Эти симптомы обычно проходят при продолжении терапии.

Дополнительное применение соответствующего антиандрогена за три дня до начала терапии препаратом Элигард и продолжение его приема в течение первых двух или трех недель лечения предупреждает последствия первоначального повышения концентрации тестостерона.

После выполнения кастрации хирургическим путем, применение препарата Элигард не приводит к дальнейшему снижению тестостерона в сыворотке крови.

Изменения плотности костей

В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхиэктомии или терапии агонистом ГнРГ.

Антиандрогенная терапия значительно повышает риск переломов костей в результате возникновения остеопороза. Информация по данному вопросу в настоящее время ограничена. Переломы, связанные с развитием остеопороза, отмечались у 5 % пациентов, получавших антиандрогенную терапию на протяжении 22 месяцев, а также у 4 % пациентов при продолжительности лечения от 5 до 10 лет. В целом, риск переломов костей в результате возникновения остеопороза выше такового для патологических переломов. Помимо продолжительного дефицита тестостерона на развитие остеопороза могут влиять преклонный возраст, курение, употребление алкоголя, лишний вес и недостаточные физические нагрузки.

Гипофизарная апоплексия

В течение пострегистрационного периода применения препарата, поступали сообщения о

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

87 19 - 2019

случаях возникновения гипофизарной апоплексии (редко) (клинический синдром, возникающий после инфаркта гипофиза), у большинства пациентов симптомы проявлялись после приема препаратов-агонистов ГнРГ через 2 недели после приема первой дозы, у некоторых – в течение первого часа. В данном случае, гипофизарная апоплексия проявляется в виде таких симптомов как головная боль, рвота, нарушение зрения, офтальмоплегия, изменение психического состояния и сердечно-сосудистой недостаточности и требует немедленного оказания медицинской помощи.

Гипергликемия и сахарный диабет

Гипергликемия и повышенный риск развития сахарного диабета отмечались у мужчин, принимавших препараты-агонисты ГнРГ. Гипергликемия может свидетельствовать о развитии сахарного диабета или ухудшении гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом. Следует периодически проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови и/или гликированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов, принимающих препараты-агонисты ГнРГ, а также осуществлять подбор необходимых современных методов лечения гипергликемии или сахарного диабета.

Судороги

В течение пострегистрационного периода поступали сообщения о возникновении судорог у пациентов, получавших лечение лейпрорелина ацетатом при наличии или в отсутствие в анамнезе предрасполагающих факторов. При судорогах следует проводить лечение, основанное на современных клинических рекомендациях.

Идиопатический внутричерепная гипертензия

У пациентов, получающих лечение лейпрорелином, были отмечены случаи идиопатической внутричерепной гипертензии (псевдотумор головного мозга). Пациентов следует проинформировать о признаках и симптомах идиопатической внутричерепной гипертензии, включая тяжелые или рецидивирующие головные боли, нарушение зрения и звон в ушах. При возникновении идиопатической внутричерепной гипертензии следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения лейпрорелином.

Другие явления:

При применении агонистов ГнРГ сообщалось также о случаях возникновения обструкции мочевыводящих путей и компрессии спинного мозга, что может привести к параличу как с развитием осложнений со смертельным исходом, так и без них. В случае компрессии спинного мозга или развитии нарушения функции почек следует назначать стандартную терапию этих осложнений.

За пациентами с метастазами в позвоночнике и/или головном мозге, а также за пациентами с обструкцией мочевыводящих путей следует вести тщательное наблюдение в течение

87 19 - 2019

нескольких первых недель лечения.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований по изучению фармакокинетического взаимодействия препарата Элигард с другими препаратами не проводилось. О взаимодействии препарата Элигард с другими лекарственными препаратами не сообщалось.

В связи с тем, что андрогенная депривация может удлинять интервал QT, должно быть тщательно взвешено одновременное применение препарата Элигард с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, или препаратами, способными вызывать желудочковую тахикардию типа «пируэт», такими как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) или класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), метадон, моксифлоксацин, нейролептики и т.д. (см. Раздел 4.4.)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Элигард противопоказан для применения у женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования по влиянию препарата Элигард на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами не проводились.

Некоторые побочные действия препарата, такие как слабость, головокружение, нарушения зрения, могут отрицательно влиять на способность к управлению автомобилем и выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

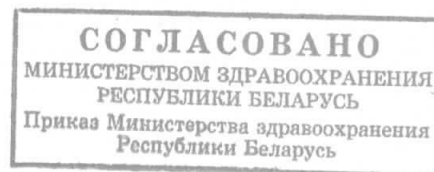
4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные явления, вызванные приемом препарата Элигард, обусловлены главным образом специфическим фармакологическим действием лейпрорелина, вызывающим кратковременное увеличение и последующее снижение концентрации гормонов. Самыми распространенными побочными эффектами являлись: «чувство жара/приливы», недомогание, тошнота, слабость, местное раздражение в месте введения препарата. Слабые или умеренные «приливы» наблюдались у приблизительно 58 % пациентов.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Следующие нежелательные явления были зафиксированы во время проведения



8719 - 2019

клинических исследований препарата Элигард у пациентов с распространенным раком предстательной железы: частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10\,000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

<i>Класс системы органов/ частота</i>	<i>Нежелательная реакция</i>
Инфекции и инвазии	
<i>Часто:</i>	назофарингит
<i>Нечасто:</i>	инфекция мочевыводящих путей, местная инфекция кожных покровов
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Часто:</i>	гематологические изменения, анемия
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Нечасто:</i>	ухудшение течения сахарного диабета
Психические нарушения	
<i>Нечасто:</i>	необычные сновидения, депрессия, снижение либидо
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Нечасто:</i>	головокружение, головная боль, гипестезия, бессонница, нарушение вкусовых ощущений, нарушение обоняния, вертиго
<i>Редко:</i>	непроизвольные патологические движения
<i>Частота неизвестна:</i>	идиопатическая внутричерепная гипертензия (псевдотумор головного мозга) (см. раздел 4.4)
Нарушения со стороны сердца	
<i>Частота неизвестна:</i>	удлинение интервала QT (см. разделы 4.4 и 4.5)
Нарушения со стороны сосудов	
<i>Очень часто:</i>	«приливы»
<i>Нечасто:</i>	повышение артериального давления, снижение артериального давления
<i>Редко:</i>	обморок, коллапс
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Нечасто:</i>	ринорея, диспноэ
<i>Частота неизвестна:</i>	интерстициальное заболевание легких
Желудочно-кишечные нарушения	

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

87 19 - 2019

<i>Часто:</i>	тошнота, диарея, гастроэнтерит/колит
<i>Нечасто:</i>	запор, сухость во рту, диспепсия, рвота
<i>Редко:</i>	метеоризм, отрыжка
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто:</i>	экхимозы, эритема
<i>Часто:</i>	зуд, ночная потливость
<i>Нечасто:</i>	холодный пот, повышенное потоотделение
<i>Редко:</i>	алопеция, кожная сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Часто:</i>	артралгия, боль в конечностях, миалгия, озноб, слабость
<i>Нечасто:</i>	боль в спине, мышечные судороги
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>Часто:</i>	снижение частоты мочеиспускания, затрудненное мочеиспускание, дизурия, никтурия, олигурия
<i>Нечасто:</i>	спазм мочевого пузыря, гематурия, увеличение частоты мочеиспускания, задержка мочеиспускания
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
<i>Часто:</i>	болезненность грудных желез, боль в яичках, атрофия яичек, гипертрофия грудных желез, бесплодие, эректильная дисфункция, уменьшение размеров полового члена
<i>Нечасто:</i>	гинекомастия, импотенция, тестикулярные нарушения
<i>Редко:</i>	боль в грудной железе
Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>Очень часто:</i>	повышенная утомляемость, жжение в месте введения, парестезия в месте введения
<i>Часто:</i>	недомогание, боль в месте введения, кровоподтек, жжение (ощущение покалывания в месте инъекции)
<i>Нечасто:</i>	зуд в месте введения, уплотнение в месте введения, заторможенность, болевые ощущения, пирексия
<i>Редко:</i>	образование язвы в месте введения
<i>Очень редко:</i>	некроз в месте введения
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>Часто:</i>	повышение активности креатинфосфокиназы, увеличение времени свертываемости крови
<i>Нечасто:</i>	повышение активности аланинаминотрансферазы, гипертриглицеридемия, увеличение протромбинового времени, увеличение массы тела

К другим нежелательным явлениям при приеме лейпрорелина ацетата относятся: периферические отеки, эмболия легочной артерии, ощущение сердцебиения, миалгия, мышечная слабость, нарушение кожной чувствительности, озноб, кожная сыпь, амнезия и нарушение зрения. При продолжительном применении препаратов данного класса отмечали атрофию мышц. Редко поступали сообщения о случаях возникновения инфаркта, вызванного гипотизарной апоплексией после приема агонистов ГнРГ короткого и длительного действия. Также были зафиксированы случаи возникновения тромбоцитопении и лейкопении, изменения толерантности к глюкозе.

После введения аналога агониста ГнРГ редко были описаны случаи возникновения судорог (см. раздел 4.4). После введения агониста ГнРГ редко были описаны случаи развития анафилактических/ анафилактоидных реакций.

Местные реакции после введения препарата Элигард такие же, как и при подкожном введении других аналогичных препаратов. В целом, местные реакции после введения препарата носят умеренный характер и являются краткосрочными.

Изменения в плотности костей

В публикациях отмечалось уменьшение плотности костей у мужчин после орхиэктомии или терапии аналогами ГнРГ. Можно предположить, что долгосрочная терапия лейпрорелином приводит к усилению симптомов остеопороза, что повышает риск переломов (см. Раздел 4.4).

Усиление симптомов и признаков заболевания

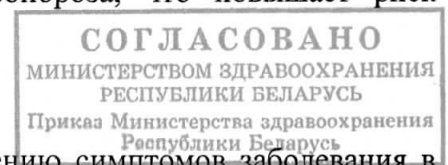
Терапия лейпрорелина ацетатом может привести к усилению ~~симптомов заболевания~~ в течение первых недель лечения. В случае заболеваний с метастазами в позвоночник и/или обструкцией мочевых путей или гематурией, возможно возникновение таких неврологических осложнений, как слабость и/или парестезия нижних конечностей или ухудшение симптомов нарушения мочеиспускания.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Сообщения о нежелательных реакциях могут быть направлены:



87 19 - 2019

- контактному лицу компании на территории Республики Беларусь по электронной почте rv@recordati.by, моб. +375 (33) 683 00 70, тел/факс +375 (17) 378-07-71;

- в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по адресу: Товарищеский пер. 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел/факс +375 (17) 242-00-29, по электронной почте rceth@rceth.by или на сайте www.rceth.by.

Претензии по качеству лекарственных средств следует сообщать ответственному представителю на территории Республики Беларусь по тел/факс +375 (17) 378-07-71.

4.9. Передозировка

Данных относительно передозировки у людей не имеется. В случае передозировки пациенту следует назначить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, аналог гонадотропин-рилизинг гормона.

Код АТХ: L02AE02

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Лейпрорелин является синтетическим нонапептидным аналогом естественного гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), который при длительном применении ингибирует секрецию гипофизарного гонадотропина и подавляет тестикулярный стероидогенез у мужчин. Аналог обладает большей эффективностью, чем естественный гормон, и его воздействие обратимо при прекращении лечения. Однако время восстановления концентрации тестостерона может варьировать среди пациентов.

Применение лейпрорелина сначала приводит к повышению концентрации циркулирующего лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), в результате чего временно повышается концентрация гонадных стероидов, тестостерона и дигидротестостерона у мужчин. При продолжительном применении лейпрорелина содержание ЛГ и ФСГ снижается. У мужчин содержание тестостерона снижается до кастрационного уровня (≤ 50 нг/дл) в течение 3-5 недель после начала лечения. Среднее содержание тестостерона через 6 месяцев лечения составляет $6,1 (\pm 0,4)$ нг/дл для дозировки 7,5 мг; $10,1 (\pm 0,7)$ нг/дл для дозировки 22,5 мг и $10,4 (\pm 0,53)$ нг/дл для дозировки 45 мг. Эти значения сопоставимы с содержанием тестостерона после выполнения билатеральной орхиэктомии.

Все пациенты в клиническом исследовании лейпрорелина 7,5 мг достигли кастрационных

87 19 - 2019

уровней тестостерона на 6 неделе лечения; 94 % пациентов – к 28 дню и 98 % пациентов – к 35 дню. Все пациенты в клиническом исследовании лейпрорелина 22,5 мг достигли кастрационных концентраций тестостерона на 5 неделе; 99 % пациентов – к 28 дню. Все пациенты (за исключением одного) в клиническом исследовании лейпрорелина 45 мг достигли кастрационных концентраций тестостерона на 4 неделе. У подавляющего большинства пациентов концентрации тестостерона уменьшались ниже 20 нг/дл, хотя полноценное преимущество данных низких концентраций тестостерона пока еще не было установлено.

Концентрации ПСА снизились на 94 % через 6 месяцев лечения при использовании лейпрорелина 7,5 мг, на 98 % – при использовании лейпрорелина 22,5 мг, на 97 % – при использовании лейпрорелина 45 мг.

Длительные исследования показали, что постоянная терапия поддерживает концентрацию тестостерона ниже кастрационного уровня на протяжении до 7 лет и, по всей видимости, на неопределенный срок.

Размер опухоли не измерялся непосредственно в ходе программы клинических испытаний, но наблюдался косвенный положительный ответ опухоли, о чем свидетельствует снижение среднего уровня ПСА на 94% при приеме ЭЛИГАРДА в дозе 7,5 мг, на 98% при приеме ЭЛИГАРДА в дозе 22,5 мг, на 97% при приеме ЭЛИГАРДА в дозе 45 мг

В III фазе рандомизированного клинического исследования приняли участие 970 пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы (в основном T2c-T4, а также некоторые пациенты с T1c-T2b с патологическим поражением регионарных узлов), из которых 483 были назначены на кратковременную андрогенную супрессию (6 месяцев) в сочетании с лучевой терапией и 487 – на длительную терапию (3 года), в исследовании не меньшей эффективности сравнивалось краткосрочное и долгосрочное сопутствующее и адъювантное гормональное лечение агонистом ГнРГ (трипторелин или гозерелин). Общая смертность за 5 лет составила 19,0% и 15,2% в краткосрочной и долгосрочной группах соответственно. Наблюдаемый коэффициент риска 1,42 при верхнем одностороннем 95,71% ДИ 1,79 или двустороннем 95,71% ДИ 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ для не меньшей эффективности), показывает, что комбинация лучевой терапии с андрогенной депривационной терапией в течение 6 месяцев обеспечивает меньшую выживаемость по сравнению с лучевой терапией в сочетании с андрогенной депривационной терапией в течение 3 лет. Общая выживаемость через 5 лет долгосрочного лечения и краткосрочного лечения составляет 84,8% и 81,0% соответственно. Общее качество жизни, оцененное по QLQ-C30, существенно не отличалось между двумя группами ($P = 0,37$). Результаты преимущественно относятся к популяции пациентов с местно-распространенными

87 19 - 2019

опухолями.

Доказательства показаний к локализованному раку предстательной железы высокого риска основаны на опубликованных исследованиях лучевой терапии в сочетании с аналогами ГнРГ, включая лейпрорелин ацетат. Были проанализированы клинические данные пяти опубликованных исследований (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 и D'Amico et al., JAMA, 2004), результаты которых продемонстрировали пользу комбинации аналога ГнРГ с лучевой терапией. В опубликованных исследованиях не удалось четко дифференцировать соответствующие исследуемые популяции по показаниям: местнораспространенный рак предстательной железы и локализованный рак предстательной железы высокого риска.

Клинические данные показали, что лучевая терапия с последующей андрогенной депривационной терапией в течение трех лет предпочтительнее лучевой терапии с последующей андрогенной депривационной терапией в течение 6 месяцев.

Рекомендуемая продолжительность андрогенной депривационной терапии в медицинских рекомендациях для пациентов с T3-T4, получающих лучевую терапию, составляет 2-3 года.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После первой инъекции через 4-8 часов средний уровень концентрации лейпрорелина (C_{max}), определяемой в сыворотке крови, повышается до 25,3 нг/дл, 127 нг/дл и 82 нг/дл при применении лейпрорелина в дозе 7,5 мг, 22,5 мг и 45 мг соответственно.

После первоначального повышения (фаза плато составляет от 2 до 28 дней для дозировки 7,5 мг; от 3 до 84 дней для дозировки 22,5 мг, от 3 до 168 дней для дозировки 45 мг) концентрация лейпрорелина в сыворотке оставалась относительно стабильной: 0,28-1,67 нг/мл для дозировки 7,5 мг и 0,2-2 нг/мл для дозировок 22,5 и 45 мг. Данные о накоплении вещества при повторных инъекциях отсутствуют.

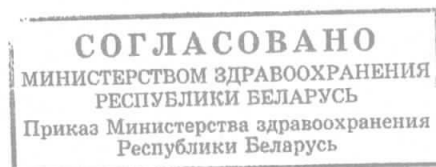
Распределение

Средний объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного однократного введения лейпрорелина здоровым добровольцам мужчинам составлял 27 литров. По данным исследований *in vitro* связь с белками плазмы составляет от 43 % до 49 %.

Биотрансформация

Исследований по лекарственному метаболизму лейпрорелина не проводилось.

Элиминация



87 19 - 2019

При введении 1 мг лейпрорелина ацетата внутривенно здоровым добровольцам мужчинам выяснилось, что при применении двухкамерной модели средний клиренс составил 8,34 л/ч с конечным периодом полувыведения приблизительно 3 часа.

Исследований по выведению лейпрорелина не проводилось.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования с применением лейпрорелина ацетата показали у обоих полов воздействие на репродуктивную систему, которое ожидалось на основании известных фармакологических свойств. Было показано, что эти эффекты обратимы после прекращения лечения и соответствующего периода регенерации.

Лейпрорелина ацетат не проявил тератогенности. Эмбриотоксичность/летальность наблюдалась у кроликов, что соответствует фармакологическому воздействию ацетата лейпрорелина на репродуктивную систему.

Исследования канцерогенности проводились на крысах и мышах в течение 24 месяцев.

У крыс наблюдалось дозозависимое увеличение частоты апоплексий гипофиза после подкожного введения в дозах от 0,6 до 4 мг/кг/сут. У мышей такого эффекта не наблюдалось.

Лейпрорелина ацетат и соответствующий препарат Элигард дозировкой 7,5 мг (продолжительность действия один месяц), 22,5 мг (продолжительность действия три месяца), 45 мг (продолжительность действия шесть месяцев), не показали мутагенных эффектов в серии испытаний *in vitro* и *in vivo*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Каждый шприц А (растворитель) содержит:

Дозировка 7,5 мг

Сополимер поли-*D,L*-лактид-ко-гликолид (50:50)

N-метил-2-пирролидон

Дозировка 22,5 мг

Сополимер поли-*D,L*-лактид-ко-гликолид (75:25)

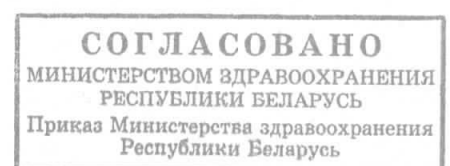
N-метил-2-пирролидон

Дозировка 45 мг

Сополимер поли-*D,L*-лактид-ко-гликолид (85:15)

N-метил-2-пирролидон

Каждый шприц Б (лиофилизат лейпрорелина ацетата) содержит:



Дозировка 7,5 мг

Отсутствуют

Дозировка 22,5 мг

Отсутствуют

Дозировка 45 мг

Отсутствуют

6.2. Несовместимость

Лейпрорелин в шприце Б необходимо смешивать только с растворителем в шприце А, его нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После извлечения из холодильника препарат может храниться в оригинальной упаковке при комнатной температуре (не выше 25°C) до 4 недель.

После первого вскрытия контурной ячейковой упаковки, необходимо сразу же приготовить раствор для инъекции и ввести его пациенту.

После восстановления: использовать немедленно, поскольку вязкость раствора увеличивается с течением времени.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C в оригинальной упаковке с целью защиты от влажности.

Перед инъекцией препарат должен быть комнатной температуры. Препарат следует извлечь из холодильника приблизительно за 30 минут до использования. После извлечения из холодильника данный препарат может храниться в оригинальной упаковке при комнатной температуре (не выше 25°C) до 4 недель.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Предварительно подсоединенная система шприцев вместе с влагопоглотителем в контурной ячейковой упаковке. Предварительно подсоединенная система шприцев состоит из:

- шприц А, предварительно заполненный растворителем
- шприц Б, предварительно заполненный лиофилизатом
- соединитель с защелкивающейся кнопкой для шприцев А и Б.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В комплект входит одна контурная ячейковая упаковка и инъекционная игла 20-го калибра

8719 - 2019

(для дозировки 7,5 мг и 22,5 мг) или 18 калибра (для дозировки 45 мг) вместе с инструкцией в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

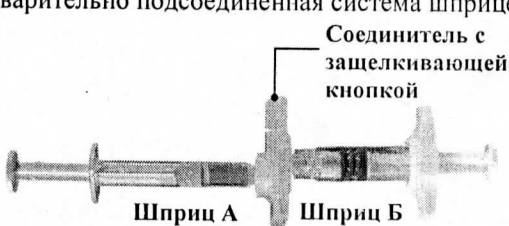
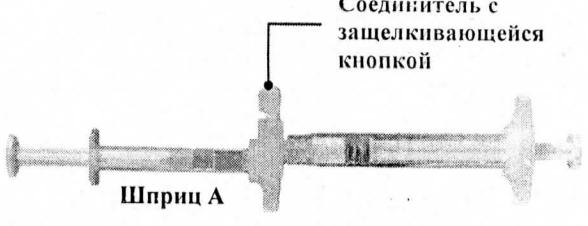
Рекомендации по приготовлению раствора для введения

Если препарат был приготовлен с нарушением инструкций, он не должен использоваться в связи с тем, что при неправильном приготовлении раствора для подкожного введения могут наблюдаться случаи отсутствия клинической эффективности.

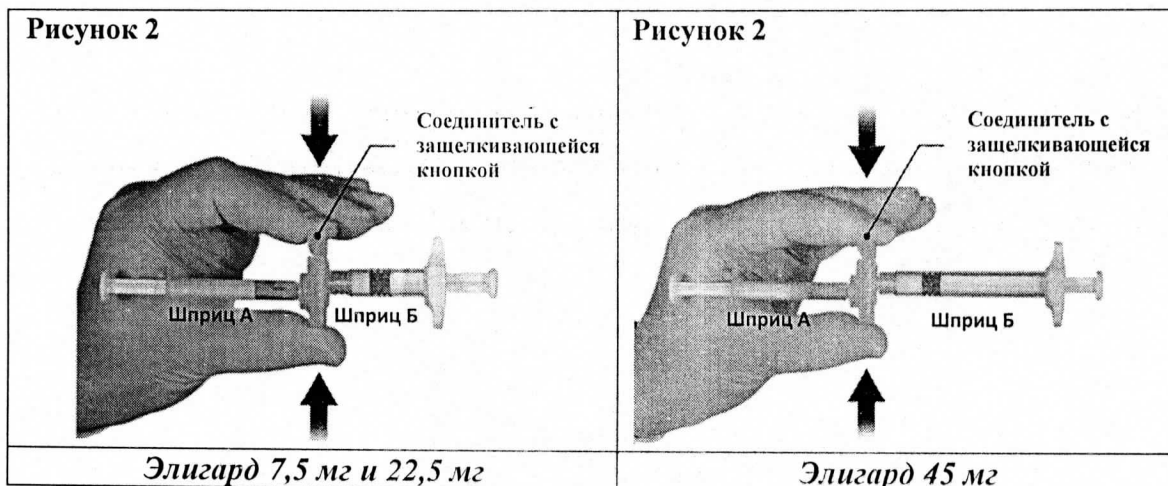
Сначала рекомендуется подготовить пациента к введению препарата, а затем приступить к приготовлению раствора в соответствии с рекомендациями, представленными ниже.

Перед инъекцией препарат должен быть комнатной температуры. Упаковку достают из холодильника примерно за 30 минут до использования и выдерживают при комнатной температуре.

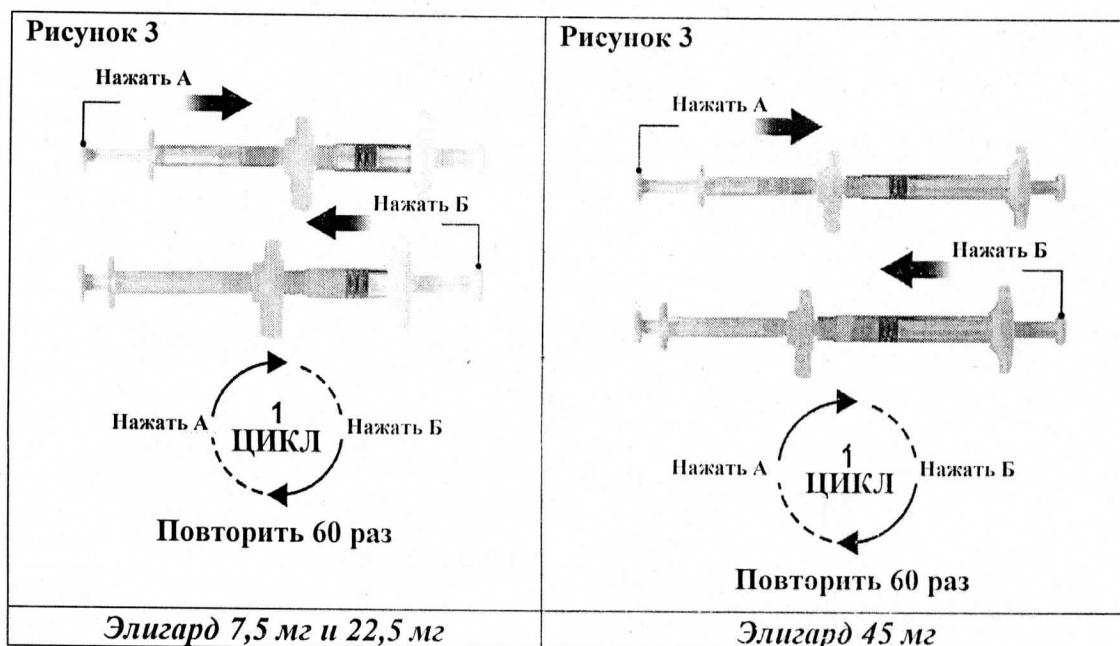
Шаг 1: На чистой поверхности откройте упаковку, оторвав фольгу с уголков, чтобы вынуть содержимое. Выбросьте пакетик с осушителем. Извлеките предварительно подсоединенную шприцевую систему (рис. 1.1) из упаковки. Откройте упаковку с безопасной иглой (рис. 1.2), отодвинув бумажный язычок. Примечание: Шприц А и шприц Б еще не должны находиться на одном уровне

Рисунок 1.1 Содержимое контурной ячейковой упаковки: предварительно подсоединенная система шприцев  Соединитель с защелкивающейся кнопкой Шприц А Шприц Б	Рисунок 1.2 Под блистером: безопасная игла с колпачком  Безопасная игла и колпачок
Элигард 7,5 мг и 22,5 мг	
Рисунок 1.1 Содержимое контурной ячейковой упаковки: предварительно подсоединенная система шприцев  Соединитель с защелкивающейся кнопкой Шприц А	Рисунок 1.2 Под блистером: безопасная игла с колпачком  Безопасная игла и колпачок
Элигард 45 мг	

Шаг 2: Захватите защелкивающуюся кнопку на соединителе большим и указательным пальцами и нажимайте (рис. 2) до тех пор, пока не услышите щелчок. Два шприца будут находиться на одном уровне. Для приведения в действие соединителя не требуется, чтобы шприцевая система находилась в каком-то особом положении. Не допускайте перегиба системы шприцев (помните, что это может стать причиной протечки, поскольку шприцы могут быть недостаточно плотно закручены).



Шаг 3: Удерживая шприцы в горизонтальном положении, перелейте жидкое содержимое шприца А в шприц Б, содержащий порошок лейпрорелина ацетата. Тщательно перемешивайте препарат в течение 60 циклов, осторожно перемещая содержимое обоих шприцев то в один шприц, то в другой (цикл - это одно нажатие поршня шприца А и одно нажатие поршня шприца Б) в горизонтальном положении для получения однородного вязкого раствора (рис. 3). Не допускайте перегиба системы шприцев (помните, что это может стать причиной протечки, поскольку шприцы могут быть недостаточно плотно закручены).



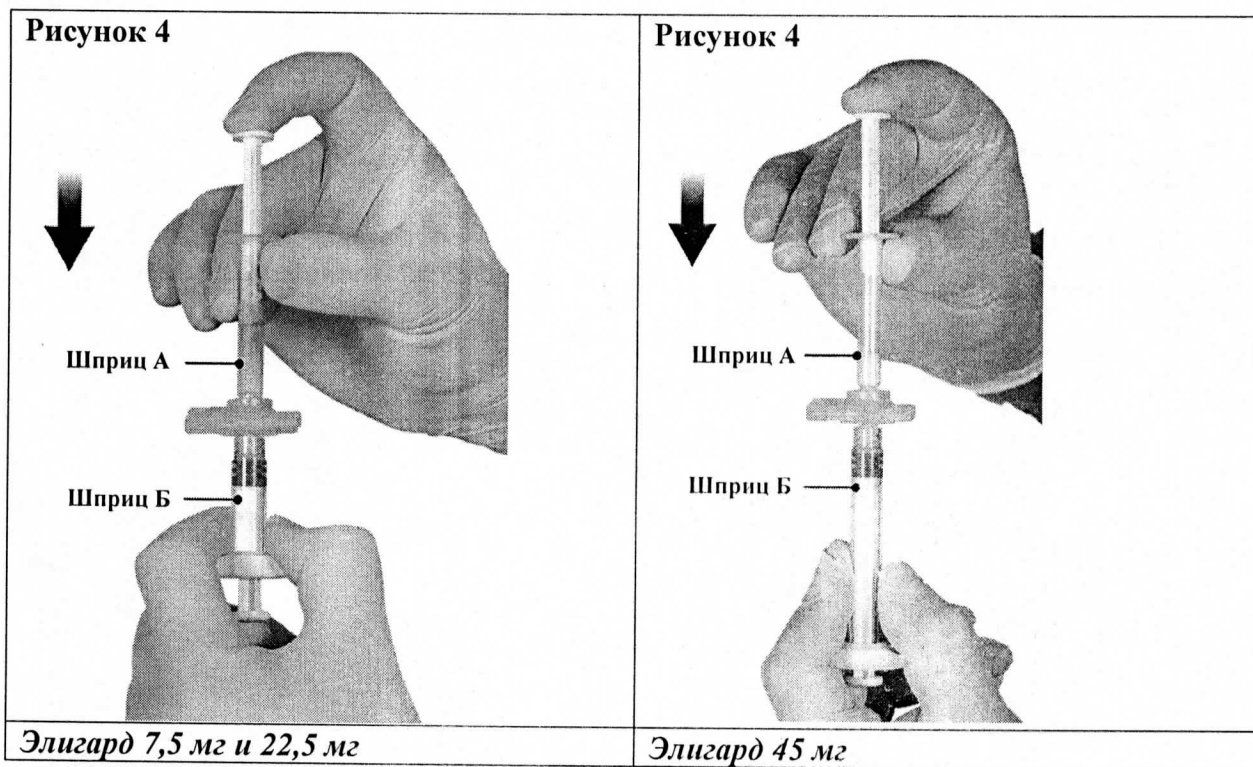
8719 - 2019

После тщательного перемешивания получается вязкий раствор от бесцветного до светло-коричневого цвета (могут наблюдаться оттенки белого или светло-желтого цвета) (Элигард 7,5 мг) или от бесцветного до светло-желтого (могут наблюдаться оттенки белого или светло-желтого цвета) (Элигард 22,5 мг и 45 мг).

Важно: необходимо использовать раствор сразу после приготовления, поскольку его вязкость со временем увеличивается. Замораживать готовый продукт запрещено.

Помните: препарат нужно смешивать так, как описано в инструкции; встряхивание НЕ ОБЕСПЕЧИТ надлежащего перемешивания.

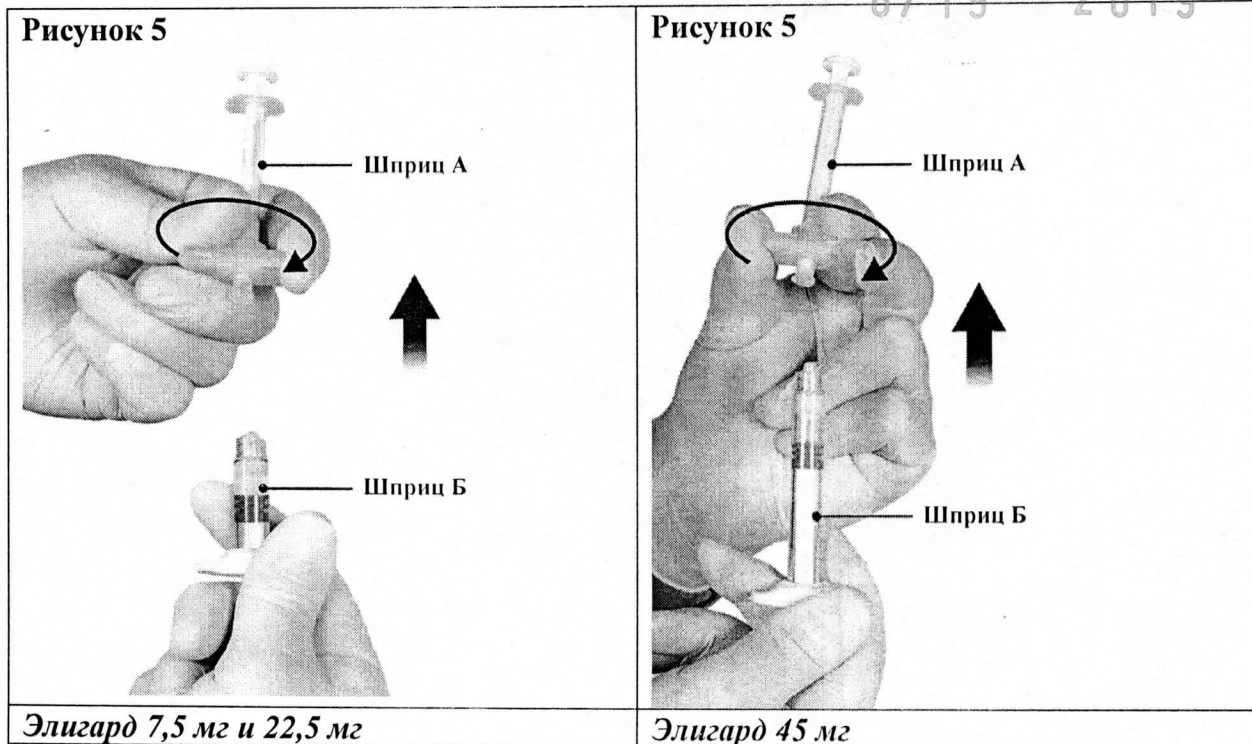
Шаг 4: После смешивания держите шприцы вертикально так, чтобы шприц Б находился внизу. Шприцы должны оставаться надежно соединенными. Переместите все содержимое в шприц Б (Элигард 7,5 мг и 22,5 мг: короткий, широкий шприц, Элигард 45 мг: широкий шприц), нажав на поршень шприца А и слегка оттягивая вниз поршень шприца Б (рис. 4).



Шаг 5: Убедитесь, что поршень шприца А полностью опущен вниз, возьмитесь за соединитель и отвинтите его от шприца Б. Шприц А останется прикрепленным к соединителю (рис. 5). Убедитесь, что содержимое не вытекает, поскольку Вы не сможете закрепить иглу надлежащим образом в случае утечки.

Внимание: в растворе могут присутствовать один большой или несколько маленьких пузырьков воздуха, это допустимо. Пожалуйста, не пытайтесь удалять пузырьки из шприца Б на этом этапе, поскольку это может привести к потере препарата.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

**Шаг 6:**

- Держите шприц Б вертикально и придерживайте белый поршень, чтобы предотвратить потерю препарата.
- Прикрепите безопасную иглу к шприцу Б, удерживая шприц и осторожно поворачивая иглу по часовой стрелке примерно на три четверти оборота, пока игла не зафиксируется (рис. 6).

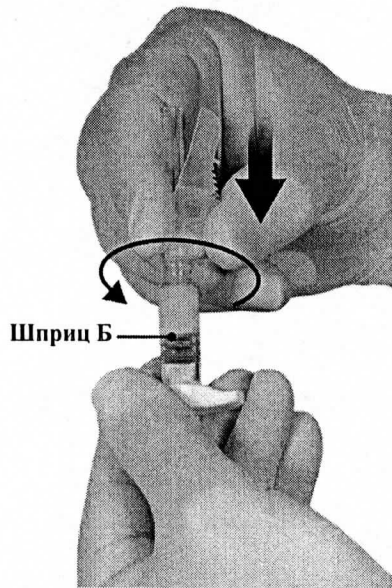
Важно: не закручивайте иглу слишком сильно, так как может треснуть разъем иглы, что приведет к утечке препарата во время инъекции. Откидное защитное устройство также может быть повреждено, если иглу закрутить слишком сильно.

Если разъем иглы треснул, имеет внешние признаки повреждения или если произошла утечка, препарат не следует использовать. Замена поврежденной иглы на аналогичную недопустима, и препарат не следует вводить. Весь препарат следует безопасно утилизировать.

В случае повреждения разъема иглы следует использовать новую дополнительную упаковку препарата.

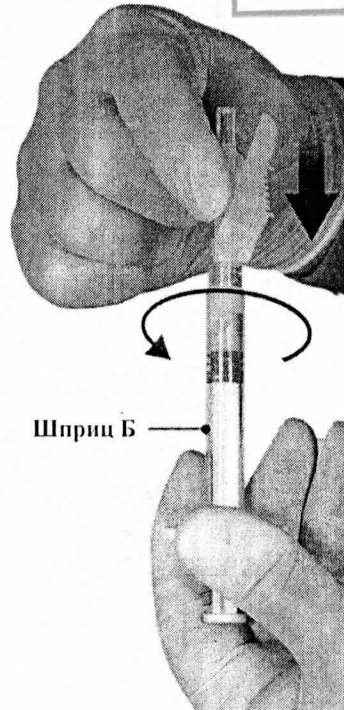
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рисунок 6



Элигард 7,5 мг и 22,5 мг

Рисунок 6

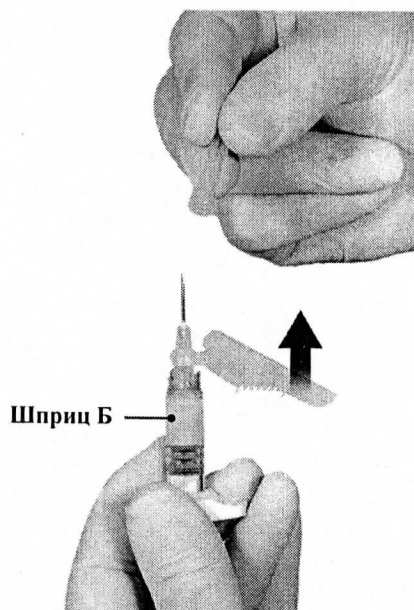


Элигард 45 мг

Шаг 7: Переместите откидное защитное устройство от иглы и снимите защитный колпачок с иглы непосредственно перед введением (рис. 7).

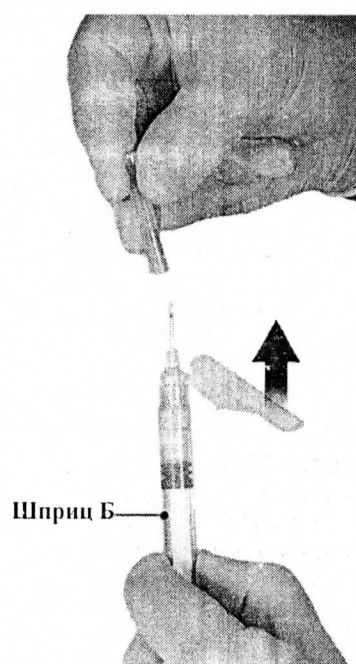
Важно: Не приводите в действие защитное устройство иглы перед введением. Если разъем иглы поврежден или протекает, продукт **НЕЛЬЗЯ** использовать. Поврежденную иглу **НЕЛЬЗЯ** заменять и **НЕЛЬЗЯ** вводить препарат. В случае повреждения разъема иглы используйте новую дополнительную упаковку препарата Элигард.

Рисунок 7



Элигард 7,5 мг и 22,5 мг

Рисунок 7



Элигард 45 мг

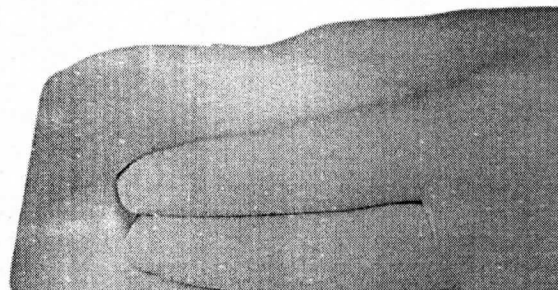
Шаг 8:

Перед введением удалите все крупные пузырьки воздуха из шприца В. Вводите препарат подкожно, держа защитный кожух подальше от иглы.

Процедура введения:

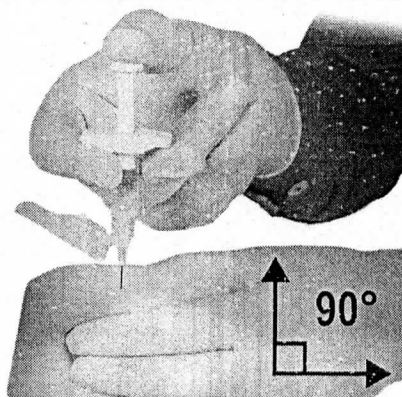
- Выберите место для инъекции на животе, верхней части ягодиц или в другом месте с достаточным количеством подкожной клетчатки, в котором нет избытка пигмента, узелков, поражений или волос и которое недавно не использовалось для инъекций.
- Очистите место инъекции тампоном со спиртом (не прилагается).
- Используя большой и указательный пальцы, захватите и прижмите участок кожи вокруг места инъекции.

Рисунок 8



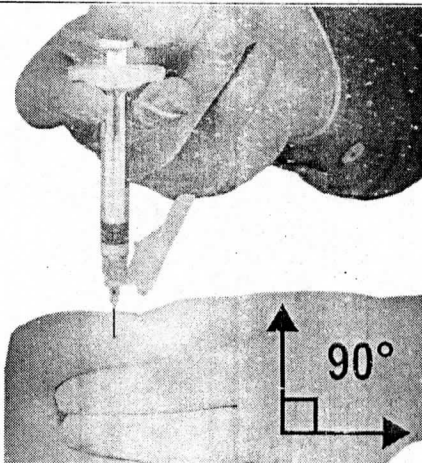
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- Используя доминантную руку, быстро введите иглу под углом 90° к поверхности кожи. Глубина проникновения будет зависеть от количества и наполненности подкожной клетчатки и длины иглы. После того как игла введена, освободите кожу.



Элигард 7,5 мг и 22,5 мг

- Вводите препарат медленным, равномерным нажатием и нажимайте на поршень до тех пор, пока шприц не опустеет. Пожалуйста, убедитесь, что введено все содержимое шприца Б, прежде чем вынимать иглу.



Элигард 45 мг

- Быстро извлеките иглу под тем же углом 90° , что и при введении, сохраняя при этом давление на поршень.

Шаг 9: После инъекции незамедлительно активируйте защитное устройство иглы любым из двух способов, описанных ниже.

1 способ.

Закрытие на плоской поверхности.

Прижмите защитное устройство к плоской поверхности вниз рычагом (рис. 9а), чтобы закрыть иглу и перевести рычаг в закрытое положение.

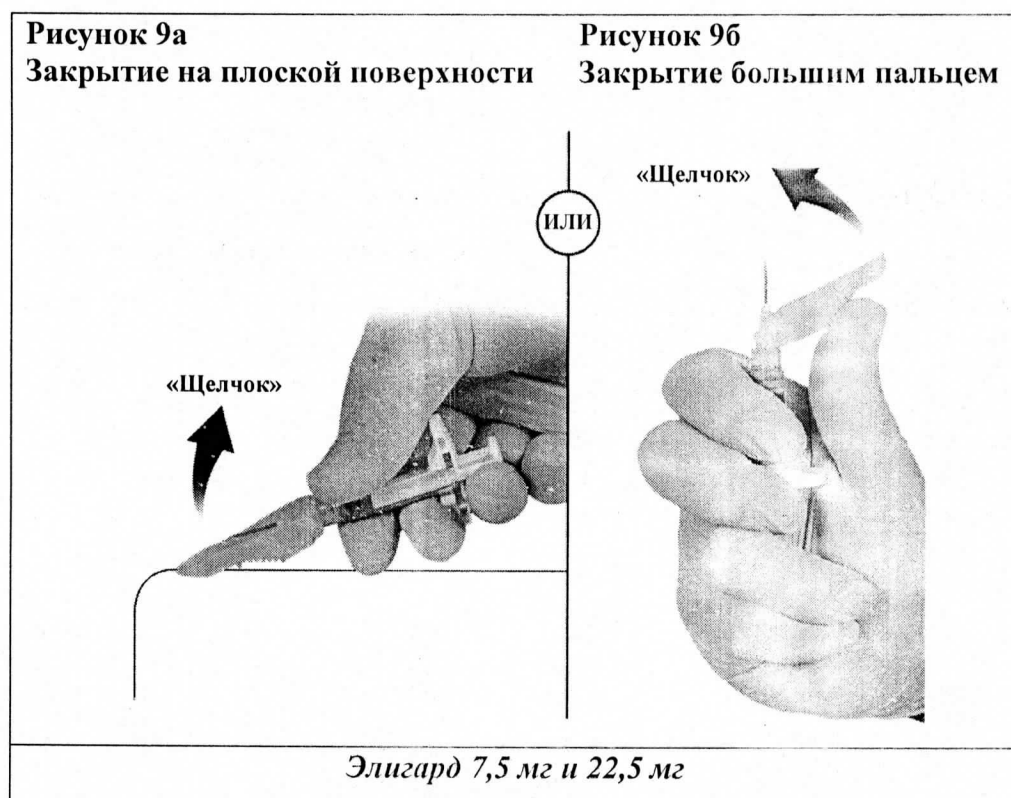
О закрытом положении свидетельствует звуковой и тактильный «щелчок». Кончик иглы будет полностью закрыт.

2 способ.

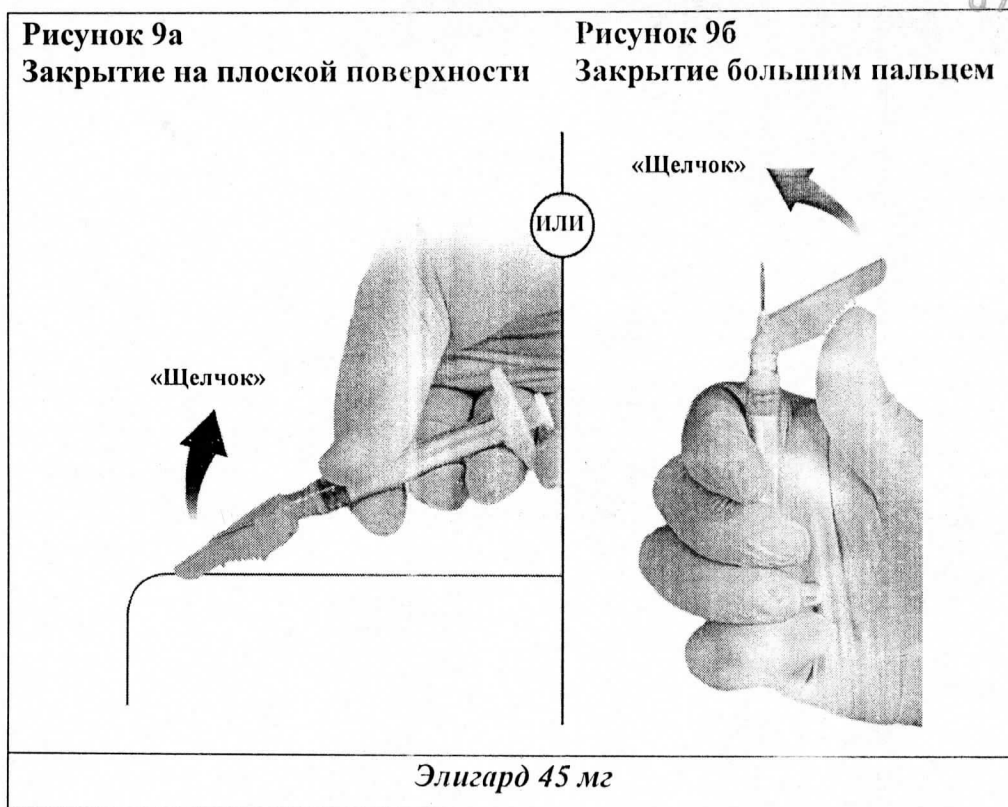
Закрытие большим пальцем.

Поместите большой палец на защитное устройство (рис. 9б), накройте наконечник иглы и активируйте защитный механизм.

О закрытом положении свидетельствует звуковой и тактильный «щелчок». Кончик иглы будет полностью закрыт.



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



После закрытия защитного механизма немедленно поместите иглу и шприц в соответствующий контейнер для острых предметов.

Особые требования к утилизации отсутствуют.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Рекордати Химическая и Фармацевтическая Индустрия С.п.А./ Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.

Виа Маттео Чивитали 1, 20148 Милан/ Via Matteo Civitali 1, 20148 Milano.

Италия/ Italy

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

Представительство ООО «Fic Medical» (Французская Республика) в Республике Беларусь
220036, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 3 «Б», оф. 80

Тел./факс: +375 (17) 378 07 71

pv@recordati.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Март 2024

