

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕЙПРОРЕЛІН САНДОЗ®

(LEUPRORELIN SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: лейпрореліну ацетат;

1 імплантат містить 5 мг лейпрореліну (у формі лейпрореліну ацетату);

допоміжна речовина: полімолочна кислота.

Лікарська форма. Імплантат.

Основні фізико-хімічні властивості: імплантат від білого до злегка жовтуватого кольору з однорідною поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Аналоги гонадотропін-релізінг гормону. Код АТХ L02A E02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Активна речовина препарату Лейпрорелін САНДОЗ® – лейпрореліну ацетат – є синтетичним аналогом природного гіпоталамусного гонадотропін-релізінг гормону (ЛГРГ), який контролює виділення гонадотропінових гормонів ЛГ (лютеїнізуючий гормон) та ФСГ (фолікулостимулюючий гормон) передньою долею гіпофіза. Ці гормони стимулюють синтез стероїдів статевими залозами.

На відміну від фізіологічного ЛГРГ, який виділяється гіпоталамусом пульсоподібним чином, лейпрореліну ацетат (який ще називають агоністом ЛГРГ) забезпечує постійну блокаду ЛГРГ-рецепторів гіпофіза протягом усього періоду лікування, внаслідок чого гіпофіз перестає сприймати і реагувати на початкову короткочасну стимуляцію (понижувальна регуляція). Внаслідок зворотного пригнічення секреції гіпофізом гонадотропіну відбувається зниження рівнів тестостерону, який впливає на ріст ракової тканини простати. За нормальних обставин ця тканина стимулюється дигідротестостероном, який виділяється у відповідь на зниження рівня тестостерону у клітинах простати.

Постійний прийом лейпрореліну ацетату забезпечує зменшення кількості та чутливості (так звана понижувальна регуляція) рецепторів гіпофіза і, як наслідок, зниження рівнів ЛГ, ФСГ та

ДГТ. Це, у свою чергу, зумовлює зниження рівнів тестостерону до кастратного діапазону. Дослідження на тваринах продемонстрували антианδροгенний ефект та гальмування росту карциноми простати. Згідно з експериментальними та клінічними дослідженнями тримісячний курс лікування лейпрореліном ацетатом після початкової стимуляції забезпечує зниження секреції гонадотропіну. У чоловіків підшкірне введення лейпрореліну ацетату спочатку викликає зростання рівнів ЛГ та ФСГ, що супроводжується тимчасовим зростанням рівнів тестостерону та дигідротестостерону. Через короточасне погіршення клінічної картини у перші 3 тижні лікування, яке спостерігалось у поодиноких випадках, чоловікам з раком простати на початковому етапі лікування можна призначити додатковий прийом антиандрогенів. Тривалий прийом лейпрореліну ацетату, навпаки, спричиняє зниження рівнів ЛГ та ФСГ. Рівні андрогенів у чоловіків знижуються до значень, які фіксуються після хірургічного видалення обох яєчок. Ці зміни зазвичай відбуваються за 2-3 тижні після початку терапії і зберігаються протягом усього подальшого лікування. Разом з тим, розглядаючи варіант лікування лейпрореліном ацетатом, необхідно оцінити гормональну чутливість ракової тканини простати та потенційні терапевтичні переваги орхієктомії. При необхідності орхієктомію можна замінити 3-місячними прийомами ацетату лейпрореліну. Згідно з отриманими даними постійним прийомом ацетату лейпрореліну можна підтримувати кастратні рівні тестостерону понад 5 років.

Фармакокінетика.

Після ін'єкції імплантата починається постійне виділення ацетату лейпрореліну (активна речовина препарату) з полімеру молочної кислоти, яке триває до 182 днів (26 тижнів). З часом полімер абсорбується аналогічно тому, як це відбувається з хірургічним шовним матеріалом.

За 2 години після введення однієї дози рівень лейпрореліну досягає найвищого рівня 5216 пг/мл (5,2 нг/мл). Площа під фармакокінетичною кривою протягом трьох місяців лікування препаратом становить 32,4 нг/мл* d. Рівень, що визначається у сироватці, зберігається до 182 днів (26 тижнів) після введення. Рівень, що визначається у сироватці, зберігається до 182 днів (26 тижнів) після введення. Об'єм розподілу лейпрореліну у чоловіків становить 36 л; загальний кліренс становить 139,6 мл/хв.

Повторне застосування призводить до постійного зниження рівня тестостерону до рівня кастрації (стерильності), у разі відсутності тимчасового підвищення рівня тестостерону, що трапляється після першої ін'єкції.

У пацієнтів з пригніченою функцією нирок або печінки показники лейпрореліну були визначені на тому ж рівні, що й у пацієнтів з здоровими нирками та печінкою. У деяких пацієнтів з хронічною недостатністю нирок рівень лейпрореліну у сироватці крові був вищим. Однак, імовірно, це спостереження не має клінічного значення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гормонозалежного раку простати, що прогресує.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до лейпрореліну або інших аналогів гонадотропін-рилізінг гормону або полімолочної кислот.
- Гормононезалежні пухлини.
- Хірургічна кастрація.
- Лейпрорелін Сандоз® не застосовувати жінкам та дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами невідома.

Оскільки антиандрогенна терапія може подовжувати інтервал QT, слід ретельно оцінити можливість супутнього застосування препарату Лейпрорелін Сандоз® із лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT або можуть спричиняти двонаправлену тахікардію, такими як протиаритмічні лікарські засоби класу IA (наприклад хінідин, дизопірамід) або класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібулітід), метадон, моксифлоксацин, нейролептики та інші (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Пацієнти з гіпертонією потребують ретельного моніторингу. Існує підвищений ризик виникнення депресії, симптоми емоційної лабільності, такі як плач, дратівливість, нетерплячість, гнів і агресія у пацієнтів, які застосовують антагоністи гонадотропін-рилізінг-гормонів.

На початку лікування часто відбувається короткочасне зростання сироваткових рівнів тестостерону, яке може супроводжуватися тимчасовим загостренням певних клінічних симптомів (виникнення або загострення осталгії, непрохідність сечових шляхів із відповідними ускладненнями, компресія спинного мозку, міастенія ніг, лімфонабряк). При продовженні лікування препаратом ускладнення зазвичай самостійно минають. Можливе виникнення алергічних та анафілактичних реакцій, зокрема як місцевих реакцій у місці введення так і системних реакцій. На початковому етапі лікування для послаблення тяжкості можливих ускладнень (початкове зростання тестостерону та загострення клінічної симптоматики) можна розглянути доцільність призначення додаткових відповідних антиандрогенів.

Успішність терапії слід регулярно контролювати за допомогою клінічних випробувань (пальцевого ректального дослідження простати, УЗД, скелетної сцинтиграфії, комп'ютерної томографії) та аналізів рівня фосфатази та або концентрації простат-специфічного антигену (ПСА) і тестостерону в сироватці крові.

Гіпогонадізм, що виникає при тривалому лікуванні аналогами ЛГРГ та/або орхектомії, може призвести до остеопорозу з підвищеним ризиком переломів. Розвиток остеопорозу є більш вираженим після орхіектомії (з підвищеним рівнем кортизолу), ніж після введення аналогів ЛГРГ.

У пацієнтів, які піддаються високому ризику, додаткове введення бісфосфонатів може запобігти демінералізації кісток.

Дуже ретельного моніторингу потребують пацієнти з метастазами у головний або спинний мозок, з нервовими розладами та з непрохідністю сечових шляхів, особливо у перші декілька

тижнів лікування. У поодиноких випадках у таких пацієнтів спостерігалася компресія спинного мозку та недостатність ниркової функції.

При лікуванні препаратом Лейпрорелін Сандоз® тести на допінг можуть показувати позитивний результат.

Зміна толерантності до глюкози спостерігалась у деяких пацієнтів, які отримували аналоги ЛГРГ. Пацієнти з діабетом потребують моніторингу під час лікування препаратом.

Антиандрогенна терапія може подовжувати інтервал QT.

У пацієнтів з подовженням інтервалу QT в анамнезі (або з відповідними факторами ризику), а також у пацієнтів, які отримують супутні лікарські засоби, які можуть продовжити інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») лікарі повинні оцінити співвідношення ризику до користі, у тому числі імовірність двонаправленої тахікардії, перш ніж розпочати лікування препаратом.

Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія

Повідомлялося про ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію (псевдопухлина головного мозку) у пацієнтів, які отримували лейпрорелін. Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми ідіопатичної внутрішньочерепної гіпертензії, включаючи сильний або періодичний головний біль, порушення зору та шум у вухах. Якщо виникає ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія, слід розглянути можливість припинення прийому лейпрореліну.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат призначений для лікування лише пацієнтів чоловічої статі.

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

Через виникнення у деяких пацієнтів втоми, а іноді дуже сильної втоми, особливо на початковому етапі лікування, що може бути зумовлено основною пухлинною хворобою, препарат навіть при правильному застосуванні може пригнічувати гостроту реакцій і негативно впливати на здатність керувати автомобілем та працювати зі складним механічним обладнанням. Алкоголь посилює цей негативний вплив. Слід також враховувати імовірність виникнення побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована доза становить 5 мг лейпрореліну 1 раз на 3 місяці. Якщо не спостерігається тимчасове покращення або позитивна динаміка, продовжувати лікування не рекомендується.

У виняткових випадках застосування препарату відкладають на період до 4 тижнів, терапевтичний ефект не знижується у більшості пацієнтів.

Препарат повинен вводити лікар з досвідом проведення протипухлинної терапії. Імплантат вводиться під шкіру у ділянку живота.

Інструкція з використання:

Уважно прочитайте цю інструкцію, оскільки шприц, що постачається разом з цим засобом, може відрізнятись від тих, які ви використовували раніше.

1. Продезінфікуйте ділянку ін'єкції на передній черевній стінці нижче лінії пупа.
2. Видаліть шприц із стерильного пакета та перевірте наявність імплантату в камері (див. область, окреслену рамкою). За необхідності перегляньте шприц проти світла або обережно струсіть його.
3. Витягніть поршень шприца **у крайнє кінцеве положення, доки Ви не побачите всю лінію у другому вікні.**

Увага: поршень можна просувати вперед, щоб ввести імплантат, лише якщо раніше він був повністю витягнутий!

4. Зніміть з голки захисний ковпачок.
5. Тримайте корпус шприца однією рукою. Іншою рукою зберіть в складку шкіру передньої черевної стінки пацієнта нижче лінії пупа. Див. малюнок. Спрямувавши **голку отвором догори**, введіть її на всю довжину в підшкірну клітковину. Робіть це під невеликим кутом, майже паралельно шкірі.
6. Обережно витягніть шприц приблизно на **1 см назад**. Це створить пункційний канал для імплантату.
7. Введіть імплантат в пункційний канал, просуваючи поршень вперед, поки він не зафіксується на місці й ви **почуєте клацаючий звук**.
8. Витягніть голку. Щоб забезпечити правильність введення імплантату, перевірте, чи білий кінчик поршня виглядає з кінця голки.

Як правило, за 3 місяці можна визначити, чи є карцинома простати андрогенчутливою. Головним діагностичним параметром є аналіз концентрації простатичного специфічного

антигену (ПСА), яка зазвичай більша за 10 нг/мл в активному стані розвитку пухлини. У пробах значення ПСА визначено після вилучення андрогену із застосуванням препарату у дозі 5 мг. Однак показники ПСА, як і загалом показники тестостерону, слід визначати до початку та після застосування препарату протягом 3 місяців. Результати тестів вважаються позитивними, якщо за 3 місяці концентрація тестостерону знаходиться на рівні стерильності (< 1 нг/мл), а значення ПСА зменшене. Зменшення значення ПСА (приблизно на 80 % від базової) на ранній стадії можна розглядати як позитивний індикатор довгострокової відповіді при вилученні андрогену. У такому випадку показана гормоносупресивна терапія.

Результати тестів вважаються негативними, якщо значення ПСА залишається незмінним або збільшується разом зі зменшенням тестостерону у пацієнта. У таких випадках продовження гормоносупресивної терапії неприйнятне.

Однак, якщо у пацієнта визначається клінічна відповідь (наприклад зменшення больових відчуттів, скарг на біль при сечовипусканні та відновлення нормального розміру простати), недостовірно негативні результати потрібно взяти до уваги. У таких рідкісних випадках застосування Лейпрореліну Сандоз® 5 мг необхідно продовжити протягом наступних трьох місяців, а також відстежувати значення ПСА. Крім того, клінічну симптоматику пацієнта слід ретельно відслідковувати.

Як правило, терапія застарілих гормонозалежних карцином простати із застосуванням препарату потребує тривалого терміну лікування.

Необхідно регулярно перевіряти терапевтичний ефект лікування за допомогою клінічних обстежень (ректальна пальпація простати, ультразвукова ехографія, сканування кісток, комп'ютерна томографія) та дослідження рівнів фосфатази або ПСА і сироваткового тестостерону (особливо при виникненні ознак прогресування пухлини, незважаючи на адекватну терапію).

Діти.

Не застосовувати для лікування дітей.

Передозування.

Наявні дані не містять відомостей про симптоми інтоксикації.

У випадку передозування пацієнту слід надати симптоматичне лікування, у разі потреби провести підтримуючу терапію.

Побічні реакції.

Через пригнічення певних статевих гормонів можуть розвиватися небажані побічні ефекти. За частотою побічні ефекти розподіляються таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (отримані дані не дають змоги оцінити частоту поширення).

Найпоширенішими побічними ефектами лікування лейпрореліном є припливи та посилене потовиділення. Ці явища виникають із частотою 10 %.

На початку лікування, як правило, спостерігається короточасне підвищення концентрації тестостерону в сироватці крові, що може тимчасово погіршити певні симптоми захворювання (біль у кістках або посилення болю у кістках, обструкція сечовивідних шляхів і її наслідки, компресія спинного мозку, м'язова слабкість ноги, лімфатичні набряки). Це посилення симптомів зазвичай регресує спонтанно, без необхідності відміни лейпрореліну.

З боку нервової системи

Нечасто: головний біль, запаморочення, занепокоєння, галюцинації, депресія, непритомність, гіпестезія, безсоння, летаргія, порушення пам'яті, зміни настрою, нервозність, нейром'язові розлади, оніміння, парестезія, периферична нейропатія, порушення смакової чутливості, судоми або загострення вже існуючих симптомів, невідомо: ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (псевдопухлина головного мозку).

Рідкісні: смакові розлади, порушення нюху, мимовільні рухи, безсоння, розлади зору, розлади чутливості шкіри, інсульт гіпофіза після першого введення лейпрореліну у пацієнтів з аденомою гіпофіза, випадки появи у хворих думки про самогубство та суїцидальні спроби.

З боку дихальної системи

Часто: задишка, кашель, фарингіт.

Нечасто: утруднене дихання, кровохаркання, емфізема, носова кровотеча, плевральний випіт, шум тертя плеври, пневмонія, фіброзні утворення у легенях, інфільтрати у легенях, розлад дихання, застій у синусах.

Невідомо: інтерстиціальна хвороба легенів.

З боку травного тракту

Часто: нудота, блювання, діарея або запор, метеоризм, сухість у роті, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроінтестинальні порушення з можливою кровотечею, порушення функції печінки, підвищення апетиту, поліпи прямої кишки, спрага.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасті: висипання, макулопапульозні висипання, алопеція, нічна пітливість, дерматит, сухість шкіри, свербіж, підвищений/знижений ріст волосся, відчуття клубка у горлі, пігментація, пошкодження шкіри, кропив'янка.

Рідкісні: карцинома шкіри/вуха.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Часто: артралгія.

Нечасто: анкілозуючий спондиліт, міалгія, тазовий фіброз, перелом хребта, параліч, тендосиновітподібні симптоми, осалгія.

З боку сечостатевої та репродуктивної системи

Дуже часто: послаблення лібідо та статевої потенції.

Часто: дизурія, ніктурія, полакіурія.

Нечасто: дизурія, гематурія, біль у яєчках, атрофія яєчок, спазми у сечовому міхурі, нетримання сечі, розлади функції пеніса, біль у ділянці простати, інфекції сечостатевого тракту.

З боку ендокринної системи

Нечасті: гінекомастія, цукровий діабет, збільшення щитовидної залози.

Рідкісні: випадки крововиливів у гіпофіз після першого призначення у пацієнтів з аденомою гіпофіза.

З боку обміну речовин, метаболізму

Часто: підвищення апетиту.

Нечасто: зниження апетиту, зміни метаболічного стану у хворих на цукровий діабет (зниження або підвищення рівня глюкози в крові), патологічне збільшення маси тіла, гіперкальціємія та гіперкреатинемія, дегідратація, гіперліпідемія (збільшення загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів), гіперфосфатемія, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, гіпонатріємія, гіперурикемія, гіпербілірубінемія, втрата ваги.

З боку серцево-судинної системи

Дуже часто: припливи з епізодами посиленого потовиділення, вазодилатація

Нечасто: стенокардія, аритмія, відчуття серцебиття, зміни артеріального тиску (артеріальна гіпертензія або артеріальна гіпотензія), брадикардія, хронічна серцева недостатність, зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), аускультативні шуми, інфаркт міокарда, флебіт, емболія легеневої артерії, інсульт, синкопе, тахікардія, тромбози, транзиторні ішемічні атаки, варикозне розширення вен.

Невідомо: подовження інтервалу QT.

З боку системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: анемія, екхімози, лімфедема, збільшення протромбінового та часткового тромбопластинового часу, тромбоцитопенія, лейкоцитоз, лейкопенія, еозинофілія.

Системні порушення та реакції у місці введення

Рідкісні: втома, реакції світлочутливості, набряки у ділянці скроневі кінстки, жовтяниця, місцеві шкірні реакції, зокрема почервоніння шкіри у місці ін'єкції, яке зазвичай минає при подальшому лікуванні.

Нечасто: реакції у місці введення, включаючи біль, запалення, стерильний абсцес, ущільнення тканин, гематому.

З боку імунної системи

Рідкісні: системні алергічні реакції (гарячка, свербіж, шкірні висипання), анафілаксія.

З боку органів зору

Нечасто: порушення зору, амбліопія, затуманення зору, офтальмологічні порушення, сухість

ока.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Нечасто: порушення слуху, шум у вухах.

Новоутворення

Нечасто: неочікуване загострення раку передміхурової залози, агравація раку передміхурової залози.

Лабораторні дослідження

Нечасто: зростання рівнів таких ферментів, як лактатдегідрогеназа (ЛДГ) і лужна фосфатаза (ЛФ), а також трансаміназ, зокрема АЛТ (аланінамінотрансфераза сироватки крові), АСТ (аспартатамінотрансфераза сироватки крові) та γ -ГТ, підвищений вміст креатиніну фосфокінази в крові, підвищений вміст тригліцеридів, збільшений протромбіновий час, тривале згортання крові.

Невідомо: в окремих випадках абсцес у місці ін'єкції.

Примітка.

Реакцію на терапію препаратом можна контролювати шляхом вимірювання сироваткових рівнів тестостерону, кислої фосфатази та ПСА. На початку терапії рівні тестостерону зазвичай зростають, а потім протягом 2 тижнів знижуються. За 2 – 4 тижні рівні тестостерону сягають значень, таких як при видаленні яєчок, і лишаються на цьому рівні протягом усього подальшого лікування.

Під час лікування препаратом може зменшуватися щільність кісткової тканини. Реактивні кісткові зміни можна контролювати за допомогою кісткової скінтиграфії.

На початковому етапі лікування можливе зростання рівнів кислої фосфатази минулого характеру. Зазвичай за декілька тижнів значення відновлюються до нормального рівня.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

1 прозорий, попередньо заповнений шприц з імплантатом та металевою голкою із захисним ковпачком з поліетилену в алюмінієвому пакеті. По 1 або 3, або 6 пакетів у картонній коробці.

-

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Випуск серії:

Евер Фарма Йена ГмбХ.

ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ.

Сандоз ГмбХ – Виробнича дільниця Антиінфекційні ГЛЗ та Хімічні Операції Кундль (АІХО ГЛЗ Кундль).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Отто-Шотт-Штрассе 15, 07745 Йена, Німеччина.

Мондзеєштрассе 11, 4866 Унтерах ам Аттерзее, Австрія.

Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія.