

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELIGARD 7,5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita con polvere per soluzione iniettabile contiene 7,5 mg di leuprorelina acetato, pari a 6,96 mg di leuprorelina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere (Siringa B)

Siringa preriempita con polvere, da bianca a biancastra.

Solvente (Siringa A)

Siringa preriempita con soluzione limpida, da incolore a giallo pallido/marrone.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ELIGARD 7,5 mg è indicato per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato e per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente ad alto rischio localizzato e localmente avanzato, in combinazione con la radioterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Pazienti adulti di sesso maschile

ELIGARD 7,5 mg deve essere somministrato sotto il controllo di personale sanitario in grado di controllare la risposta al trattamento.

ELIGARD 7,5 mg deve essere somministrato mediante una singola iniezione sottocutanea ogni mese. La soluzione iniettata forma un deposito di medicinale, garantendo il rilascio prolungato di leuprorelina acetato per un mese.

Di norma, la terapia del cancro della prostata in stadio avanzato con ELIGARD 7,5 mg richiede un trattamento a lungo termine e non deve essere sospesa quando si verifica una remissione o miglioramento della patologia.

ELIGARD 7,5 mg può essere utilizzato come terapia adiuvante o neoadiuvante in combinazione con la radioterapia nel cancro della prostata ad alto rischio localizzato e localmente avanzato.

La risposta a ELIGARD 7,5 mg deve essere monitorata mediante parametri clinici e rilevando i livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Gli studi clinici hanno dimostrato che i livelli di testosterone aumentano nel corso dei primi 3 giorni di trattamento nella maggior parte dei pazienti non sottoposti a orchietomia e successivamente si riducono al di sotto dei livelli di castrazione medica nell'arco di 3-4 settimane. Una volta raggiunti, i livelli di castrazione sono mantenuti per l'intera durata del trattamento (episodi di rialzo del testosterone inferiori all'1%). Qualora la risposta di un paziente si riveli subottimale, è necessario verificare che i livelli di testosterone sierico abbiano raggiunto o mantengano i livelli di castrazione. Poiché una mancanza di efficacia può verificarsi in seguito a una preparazione, ricostituzione o somministrazione non corretta, i livelli di testosterone devono essere valutati nei casi di errori di manipolazione sospetti o accertati (vedere il paragrafo 4.4).

Nei pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, non castrati chirurgicamente, in terapia con un agonista del GnRH, come leuprorelina, ed eligibili per il trattamento con inibitori della biosintesi degli androgeni o con inibitori dei recettori degli androgeni, il trattamento con un agonista del GnRH può essere continuato.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ELIGARD 7,5 mg non sono state stabilite nei bambini da 0 a 18 anni di età (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Particolari gruppi di pazienti

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con compromissione epatica o renale.

#### Modo di somministrazione

ELIGARD 7,5 mg deve essere preparato, ricostituito e somministrato solamente da professionisti sanitari che hanno familiarità con queste procedure. È necessario seguire attentamente le istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 6.6). Se il medicinale non è preparato in modo adeguato, non deve essere somministrato.

Il contenuto delle due siringhe sterili preriempite deve essere miscelato immediatamente prima della somministrazione di ELIGARD 7,5 mg mediante iniezione sottocutanea.

In base ai dati raccolti su animali, le iniezioni endoarteriose o endovenose, devono essere rigorosamente evitate.

Analogamente ad altri farmaci somministrati mediante iniezione sottocutanea, la sede dell'iniezione deve essere cambiata periodicamente.

### **4.3 Controindicazioni**

ELIGARD 7,5 mg è controindicato nelle donne e nei pazienti in età pediatrica.

Ipersensibilità alla leuprorelina acetato, ad altri agonisti del GnRH, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti precedentemente sottoposti ad orchietomia (come con altri agonisti del GnRH, ELIGARD 7,5 mg non determina un ulteriore calo del testosterone sierico in caso di castrazione chirurgica).

Come unico trattamento in pazienti con cancro prostatico con compressione midollare o evidenza di metastasi spinali (vedere anche paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Ricostituzione corretta: Sono stati segnalati casi di errori di manipolazione che possono verificarsi durante qualsiasi fase del processo di preparazione e che potenzialmente possono determinare mancanza di efficacia. È necessario seguire attentamente le istruzioni di ricostituzione e somministrazione (vedere paragrafo 6.6). In caso di errore di manipolazione sospetto o accertato, i pazienti devono essere monitorati adeguatamente (vedere paragrafo 4.2).

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT:

In pazienti con una storia di o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e in pazienti che ricevono una terapia concomitante con prodotti medicinali che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) i medici devono accertare il profilo di rischio benefico, incluso il rischio potenziale di Torsione di punta, prima di iniziare la terapia con Eligard 7,5 mg.

Malattie cardiovascolari: è stato segnalato un aumentato rischio di insorgenza di infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus associato all'uso di agonisti del GnRH negli uomini. Sulla base delle probabilità riportate, il rischio sembra basso e deve essere attentamente valutato sulla base dei fattori di rischio cardiovascolari nel momento in cui viene impostato il trattamento dei pazienti con cancro alla prostata. I pazienti trattati con agonisti del GnRH devono essere controllati per i sintomi e i segni che possono suggerire lo sviluppo di una malattia cardiovascolare e devono essere gestiti in accordo alla corrente pratica clinica.

Aumento transitorio di testosterone: Come altri agonisti del GnRH, la leuprorelina acetato determina un aumento transitorio delle concentrazioni sieriche di testosterone, diidrotestosterone e fosfatasi acida durante la prima settimana di trattamento. I pazienti possono notare un peggioramento dei sintomi o l'insorgenza di nuovi sintomi – inclusi dolore osseo, neuropatia, ematuria od ostruzione ureterale o al deflusso vescicale (vedere paragrafo 4.8). Tali sintomi di solito regrediscono con il proseguimento della terapia.

La somministrazione aggiuntiva di un antiandrogeno appropriato deve essere considerata iniziando 3 giorni prima della terapia con la leuprorelina e continuando per le prime due o tre settimane di trattamento. E' stato segnalato che tale procedura previene le conseguenze di un iniziale aumento del testosterone sierico.

In seguito a castrazione chirurgica, ELIGARD 7,5 mg non determina un'ulteriore diminuzione dei livelli di testosterone sierico nei pazienti di sesso maschile.

Densità ossea: Nella letteratura medica sono stati segnalati casi di riduzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con gli agonisti del GnRH (vedere paragrafo 4.8).

La terapia antiandrogenica determina un aumento significativo del rischio di fratture dovute a osteoporosi. Al riguardo sono disponibili soltanto dati limitati. Fratture dovute a osteoporosi sono state osservate nel 5% dei pazienti a 22 mesi dall'inizio della terapia farmacologica di deprivazione androgenica e nel 4% dei pazienti a 5 -10 anni di trattamento. Il rischio di fratture dovute a osteoporosi è generalmente più elevato del rischio di fratture patologiche. Oltre a una carenza di testosterone nel lungo periodo, anche fattori quali l'aumento dell'età, il fumo e il consumo di alcolici, l'obesità e l'insufficiente esercizio fisico possono influenzare lo sviluppo dell'osteoporosi.

Apoplessia ipofisaria: Nel corso di studi post-marketing, sono stati registrati rari casi di apoplessia ipofisaria (sindrome clinica secondaria all'infarto della ghiandola pituitaria), in seguito a somministrazione di agonisti del GnRH. La maggior parte dei casi si sono verificati nelle prime due settimane successive alla prima dose, ed alcuni nella prima ora. In questi casi l'apoplessia ipofisaria si è presentata come cefalea improvvisa, vomito, visione disturbata, oftalmoplegia, alterazione dello stato mentale e talvolta collasso cardiocircolatorio. In tali situazioni è richiesto un intervento medico immediato.

**Iperglicemia e diabete:** in uomini in trattamento con agonisti del GnRH sono stati segnalati iperglicemia e aumentato rischio di sviluppare diabete. L'iperglicemia può essere conseguenza dell'insorgenza di diabete mellito o del peggioramento del controllo glicemico in pazienti diabetici. Si controlla periodicamente il glucosio ematico e/o l'emoglobina glicosilata (HbA1c) in pazienti che assumono un agonista del GnRH e si tratta l'iperglicemia o il diabete in accordo alla corrente pratica clinica.

**Convulsioni:** Sono stati osservati casi post-marketing di convulsioni in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato, con o senza una storia di fattori predisponenti. Le convulsioni devono essere trattate in accordo alla corrente pratica clinica.

**Iperensione endocranica idiopatica:** nei pazienti che hanno assunto leuprorelina sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica idiopatica (*pseudotumor cerebri*). È necessario avvertire i pazienti in merito ai segni e ai sintomi di ipertensione endocranica idiopatica, inclusa cefalea severa o ricorrente, disturbi della visione e tinnito. In caso di ipertensione endocranica idiopatica, deve essere valutata l'opportunità di sospendere la somministrazione di leuprorelina.

**Altri eventi:** Con gli agonisti del GnRH sono stati segnalati casi di ostruzione ureterale e compressione del midollo spinale, che possono contribuire alla paralisi con o senza complicazioni fatali. Qualora insorgano compressione del midollo spinale o compromissione renale, deve essere effettuato il trattamento standard previsto per tali complicanze.

I pazienti con metastasi vertebrali e/o cerebrali così come i pazienti con ostruzione delle vie urinarie devono essere monitorati attentamente nel corso delle prime settimane di trattamento.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici d'interazione tra ELIGARD 7,5 mg e altri farmaci. Non ci sono segnalazioni di interazioni tra la leuprorelina acetato e altri farmaci.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di Eligard 7,5 mg con prodotti medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con prodotti capaci di indurre torsione di punta, come i medicinali antiaritmici di Classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc. deve essere attentamente valutata (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non pertinente in quanto ELIGARD 7,5 mg è controindicato nelle donne.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di ELIGARD 7,5 mg sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

La capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari possono essere alterati da spossatezza, capogiri e disturbi visivi che rientrano tra i possibili effetti indesiderati del trattamento o causati dalla patologia di base.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse osservate durante il trattamento con ELIGARD 7,5 mg sono dovute principalmente all'azione farmacologica specifica della leuprorelina acetato, cioè all'aumento e alla diminuzione di taluni livelli ormonali. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono: vampate

di calore, nausea, malessere, affaticamento e irritazione locale transitoria nella sede di iniezione. Vampate di calore in forma lieve o moderata si verificano approssimativamente nel 58% dei pazienti.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Nel corso di studi clinici, in pazienti con carcinoma prostatico in stadio avanzato e trattati con ELIGARD 7,5 mg, sono stati osservati gli eventi avversi di cui sotto, classificati, in base alla frequenza, come molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Tabella 1. Effetti indesiderati negli studi clinici con ELIGARD</b>	
<b>Infezioni e infestazioni</b> comuni non comuni	rinofaringiti infezioni delle vie urinarie, infezioni cutanee locali
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> non comuni	aggravamento del diabete mellito
<b>Disturbi psichiatrici</b> non comuni	sogni anomali, depressione, calo della libido
<b>Patologie del sistema nervoso</b> non comuni  rari non nota	capogiri, cefalea, ipoestesia, insonnia, disturbi del gusto, disturbi dell'olfatto, vertigini movimenti involontari anomali ipertensione endocranica idiopatica ( <i>pseudotumor cerebri</i> ) (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie cardiache</b> non nota	prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<b>Patologie vascolari</b> molto comuni non comuni rari	vampate di calore ipertensione, ipotensione sincope e collasso
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> non comuni non nota	rinorrea, dispnea malattia polmonare interstiziale
<b>Patologie gastrointestinali</b> comuni non comuni rari	nausea, diarrea, gastroenterite/colite stipsi, secchezza della bocca, dispepsia, vomito flatulenza, eruttazione
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> molto comuni comuni non comuni rari	ecchimosi, eritema prurito, sudorazione notturna sudorazione fredda, aumento della sudorazione alopecia, eruzioni cutanee
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> comuni non comuni	artralgia, dolore agli arti, mialgia, rigidità, debolezza mal di schiena, crampi muscolari

<b>Patologie renali e urinarie</b> comuni  non comuni	riduzione della frequenza di minzione, difficoltà alla minzione, disuria, nicturia, oliguria spasmi vescicali, ematuria, aumento della frequenza urinaria, ritenzione urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> comuni  non comuni rari	tensione mammaria, atrofia testicolare, dolore testicolare, infertilità, ipertrofia mammaria, disfunzione erettile, dimensione del pene ridotta, ginecomastia, impotenza, disturbi testicolari dolore mammario
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> molto comuni  comuni  non comuni  raro molto raro	affaticamento, bruciore nella sede d'iniezione, parestesia nella sede d'iniezione malessere, dolore nella sede di iniezione, ecchimosi nella sede d'iniezione, sensazione di puntura nella sede d'iniezione, prurito nella sede d'iniezione, indurimento nella sede d'iniezione, letargia, dolore, febbre ulcerazione nella sede d'iniezione necrosi nella sede d'iniezione
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> comuni	alterazioni ematologiche, anemia
<b>Esami diagnostici</b> comuni  non comuni	aumento dei livelli ematici della creatinina-fosfochinasi, prolungamento del tempo di coagulazione aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, aumento dei livelli ematici dei trigliceridi, prolungamento del tempo di protrombina, aumento ponderale

Altri eventi avversi segnalati in generale a seguito del trattamento con la leuprorelina acetato comprendono edema periferico, embolia polmonare, palpitazioni, mialgia, debolezza muscolare, alterazione della sensibilità cutanea, brividi, eruzioni cutanee, amnesia, disturbi visivi. E' stata osservata atrofia muscolare con l'uso a lungo termine di medicinali appartenenti a questa classe. Raramente, dopo la somministrazione di agonisti del GnRH sia a breve sia a lunga durata d'azione, è stato segnalato infarto di un preesistente adenoma ipofisario. Ci sono state rare segnalazioni di trombocitopenia e leucopenia. Sono state segnalate variazioni della tolleranza al glucosio.

Sono state segnalate convulsioni dopo la somministrazione di analoghi degli agonisti del GnRH (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi locali osservati dopo l'iniezione di ELIGARD 7,5 mg sono tipici di quelli frequentemente associati a farmaci iniettati per via sottocutanea di natura simile.

Generalmente, tali eventi avversi localizzati segnalati in seguito a iniezione sottocutanea si presentano in forma lieve e vengono descritti come effetti di breve durata.

Sono state raramente segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi dopo la somministrazione di analoghi degli agonisti del GnRH.

#### Variazioni della densità ossea

Nella letteratura medica è stata segnalata una riduzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con un agonista del GnRH. Si può prevedere che lunghi periodi di trattamento

con la leuprorelina acetato possano provocare segni crescenti di osteoporosi. Riguardo l'aumento del rischio di fratture dovute all'osteoporosi vedere paragrafo 4.4.

#### Esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia

Il trattamento con la leuprorelina acetato può determinare un'esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia nel corso delle prime settimane di trattamento. In caso di aggravamento di condizioni quali le metastasi vertebrali e/o l'ostruzione delle vie urinarie o l'ematuria, possono verificarsi disturbi neurologici quali debolezza e/o parestesia degli arti inferiori o peggioramento dei sintomi urinari.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio intenzionale di ELIGARD 7,5 mg è improbabile e non vi sono presupposti per l'abuso del farmaco. Non ci sono state segnalazioni di abuso o di sovradosaggio verificatesi con la leuprorelina acetato nella pratica clinica, ma nel caso si verifici una esposizione eccessiva, sono raccomandati il monitoraggio e il trattamento sintomatico di supporto del paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine

Codice ATC: L02A E02.

La leuprorelina acetato è un nonapeptide di sintesi, agonista dell'ormone liberatore delle gonadotropine (GnRH) presente fisiologicamente che, somministrato con continuità, inibisce la secrezione delle gonadotropine pituarie e sopprime la steroidogenesi testicolare nei maschi. Questo effetto è reversibile alla sospensione della terapia con il farmaco. Tuttavia, l'agonista ha una potenza superiore a quella dell'ormone naturale e il tempo di recupero dei livelli di testosterone può variare da paziente a paziente.

La somministrazione di leuprorelina acetato determina un aumento iniziale dei livelli circolanti dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolostimolante (FSH), con conseguente aumento transitorio dei livelli di steroidi gonadici, testosterone e diidrotestosterone nei maschi. La somministrazione continua di leuprorelina acetato determina una diminuzione dei livelli degli ormoni LH e FSH. Nei maschi, i livelli di testosterone scendono al di sotto del livello di castrazione ( $\leq 50$  ng/dl). Tali diminuzioni si verificano entro 3-5 settimane dall'inizio del trattamento. I livelli medi di testosterone a sei mesi sono  $6,1 (\pm 0,4)$  ng/dl comparabili ai livelli in seguito a orchietomia bilaterale. Tutti i pazienti arruolati in studi pilota hanno raggiunto i livelli di castrazione a 6 settimane; il 94% avevano raggiunto l'obiettivo entro il 28° giorno, ed il 98% entro il 35° giorno. Nella grande maggioranza dei pazienti i livelli di testosterone riscontrati erano sotto i 20 ng/dl, benché il reale beneficio di valori così bassi non sia ancora stato stabilito. I valori di PSA sono diminuiti del 94% in sei mesi.

Studi a lungo termine hanno dimostrato che il proseguimento della terapia consente di mantenere i livelli di testosterone al di sotto del livello di castrazione fino a sette anni, e presumibilmente a tempo indeterminato.

Le dimensioni del tumore non sono state misurate direttamente nel corso di studi clinici, ma c'è stata una risposta positiva indiretta dimostrata da una riduzione del 94% del PSA medio con ELIGARD 7,5 mg.

In uno studio clinico randomizzato di Fase III condotto su 970 pazienti con tumore della prostata localmente avanzato (nella maggior parte pazienti T2c-T4, con alcuni pazienti da T1c a T2b che presentavano coinvolgimento patologico dei linfonodi regionali) dei quali 483 erano stati assegnati al trattamento di soppressione androgenica a breve termine (6 mesi) in combinazione con radioterapia e 487 a terapia a lungo termine (3 anni), un'analisi di non inferiorità ha comparato i trattamenti ormonali adiuvante e concomitante con agonista GnRH (triptorelina o goserelina) a breve termine e a lungo termine. La mortalità complessiva a 5 anni è stata pari al 19,0% e 15,2% rispettivamente nei gruppi a breve e lungo termine. L'Hazard Ratio osservato pari a 1,42, con un limite superiore del CI 95,71% ad una coda pari a 1,79 e un CI 95,71% a due code pari a 1,09; 1,85 ( $p=0,65$  per la non inferiorità), ha dimostrato che la combinazione della radioterapia sommata a 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica porta ad una sopravvivenza inferiore se comparata alla radioterapia sommata a tre anni di terapia di deprivazione androgenica. La sopravvivenza complessiva a 5 anni con trattamento a lungo e a breve termine è stata pari a 84,8% e 81,0% rispettivamente. La qualità di vita globale, utilizzando il QLQ-C30 non ha differito significativamente tra i due gruppi ( $P=0,37$ ). I risultati sono stati largamente influenzati dalla popolazione di pazienti con tumori localmente avanzati.

L'evidenza per l'indicazione di cancro alla prostata ad alto rischio localizzato, si basa su studi pubblicati di radioterapia combinata con analoghi del GnRH, compresa la leuprorelina acetato. Sono stati analizzati i dati clinici di cinque studi pubblicati (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, e D'Amico et al., JAMA, 2004), i cui risultati hanno tutti dimostrato il beneficio della combinazione dell'analogo GnRH con la radioterapia. Dagli studi pubblicati non è possibile definire una chiara differenziazione delle rispettive popolazioni in studio per quanto riguarda le indicazioni di cancro della prostata localmente avanzato e cancro della prostata localizzato ad alto rischio.

Dati clinici hanno dimostrato che la radioterapia seguita da 3 anni di terapia di deprivazione androgenica è preferibile alla radioterapia seguita da 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica. Nelle linee-guida mediche la durata della terapia di deprivazione androgenica per pazienti T3-T4 che ricevono radioterapia è pari a 2-3 anni.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Absorbimento:** nei pazienti con carcinoma della prostata in stadio avanzato, le concentrazioni sieriche medie di leuprorelina in seguito all'iniezione iniziale salgono a 25,3 ng/ml a 4-8 ore ( $C_{max}$ ) dopo l'iniezione. Successivamente all'aumento iniziale evidenziato dopo ciascuna iniezione (la fase di plateau tra il 2° e il 28° giorno dopo ciascuna dose), le concentrazioni sieriche si mantengono relativamente costanti (0,28-1,67 ng/ml). Non vi è evidenza di accumulo con dosi ripetute.

**Distribuzione:** il volume medio di distribuzione della leuprorelina allo steady state, successivamente alla somministrazione in bolo per via endovenosa a volontari sani di sesso maschile, era pari a 27 litri. *In vitro* il legame con le proteine plasmatiche umane variava dal 43% al 49%.

**Eliminazione:** la somministrazione nei volontari sani di sesso maschile di 1 mg di leuprorelina acetato somministrato in bolo per via endovenosa ha evidenziato una clearance sistemica media di 8,34 l/h, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 3 ore sulla base di un modello a due compartimenti.

Non sono stati condotti studi di escrezione con ELIGARD 7,5 mg.

Non sono stati condotti studi sul metabolismo del farmaco con ELIGARD 7,5 mg.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici con leuprorelina acetato hanno evidenziato, in entrambi i sessi, effetti sul sistema riproduttivo, che erano attesi sulla base delle note proprietà farmacologiche. Questi effetti hanno mostrato di essere reversibili dopo l'interruzione del trattamento e un appropriato periodo di rigenerazione.

La leuprorelina acetato non ha evidenziato teratogenicità. Nel coniglio è stata osservata embriotossicità/letalità, in linea con gli effetti farmacologici della leuprorelina acetato sul sistema riproduttivo.

Studi di carcinogenesi sono stati eseguiti nel ratto e nel topo per un periodo di 24 mesi.

Nel ratto, è stato osservato un aumento dose-dipendente di apoplessie ipofisarie dopo somministrazione sottocutanea alle dosi da 0,6 a 4 mg/kg/die. Tale effetto non è stato osservato nel topo.

La leuprorelina acetato e la specialità correlata ELIGARD 7,5 mg impianto per un mese, non hanno mostrato effetti mutageni in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Solvente (siringa A)

- Copolimero degli acidi DL-lattico e glicolico (50:50)

- N-metilpirrolidone

Polvere (siringa B)

-nessuno

### 6.2 Incompatibilità

La leuprorelina presente nella siringa B deve essere miscelata soltanto con il solvente della siringa A e non deve essere miscelata con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Una volta che il medicinale è stato tolto dal frigorifero, può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) fino a quattro settimane.

Dopo la prima apertura della vaschetta, la polvere e il solvente per soluzione iniettabile vanno immediatamente ricostituiti e somministrati al paziente.

Una volta ricostituito, utilizzare immediatamente, poiché la viscosità della soluzione aumenta nel tempo.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Prima dell'iniezione questo medicinale deve essere portato a temperatura ambiente. Togliere dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso. Una volta fuori dal frigorifero questo medicinale può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) fino a quattro settimane.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un sistema di siringhe precollegate che consiste di:

- una siringa preriempita in copolimero di olefine cicliche contenente la polvere (Siringa B)
- una siringa preriempita in polipropilene contenente il solvente (Siringa A)
- un connettore con un pulsante per allineare la Siringa A con la Siringa B.

La siringa A ha uno stantuffo con una punta di gomma termoplastica. La punta dello stantuffo della siringa B è di gomma clorobutilica.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Una confezione contenente una vaschetta termoformata e un ago sterile da 20 gauge in una scatola di cartone. La vaschetta contiene un sistema a siringa precollegata e una bustina di essiccante.
- Una confezione multipla contenente kit di 3 sistemi a siringa precollegata

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

**Portare il medicinale a temperatura ambiente togliendolo dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso.**

**In primo luogo preparare il paziente per l'iniezione, quindi preparare il medicinale seguendo le istruzioni sottostanti. Se il medicinale non viene preparato usando la tecnica adeguata, non deve essere somministrato, poiché, a causa di una non corretta ricostituzione del medicinale può verificarsi una mancata efficacia clinica.**

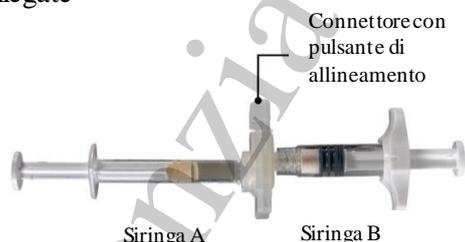
### Fase 1

Su un piano di lavoro pulito, aprire la vaschetta strappando il foglio a partire dagli angoli per rimuovere il contenuto. Eliminare il sacchetto di essiccante.

Rimuovere il sistema di siringhe precollegate (Figura 1.1) dalla vaschetta. Aprire la confezione dell'ago di sicurezza (Figura 1.2) staccando la linguetta di carta. Nota: la siringa A e la siringa B non devono essere ancora allineate.

**Figura 1.1**

Contenuto della vaschetta: sistema di siringhe precollegate



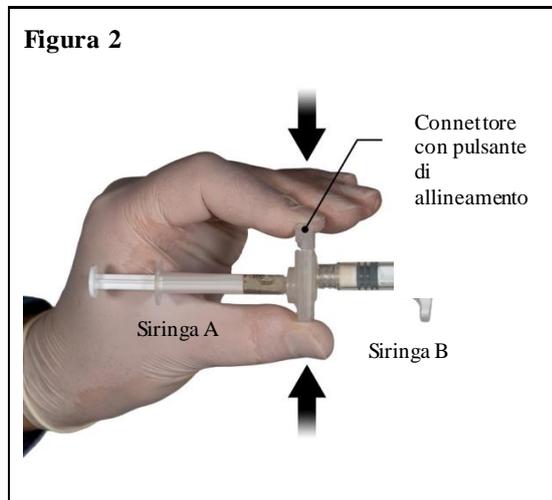
**Figura 1.2**

Sotto la vaschetta: ago di sicurezza e cappuccio



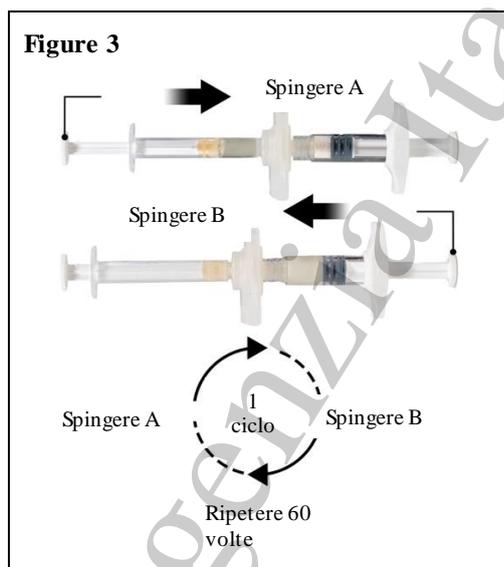
### Fase 2

Prendere il pulsante di allineamento sul connettore con l'indice e il pollice e premere (Figura 2) finché non si sente uno schiocco. Le due siringhe saranno allineate. Non è richiesto alcun orientamento particolare del sistema di siringhe precollegate per attivare il connettore. Non piegare il sistema di siringhe (si tenga presente che ciò potrebbe causare perdite poiché si potrebbero svitare parzialmente le siringhe).



### Fase 3

Tenendo le siringhe in posizione orizzontale, trasferire il contenuto liquido della Siringa A nella Siringa B. Miscelare accuratamente il prodotto per 60 cicli spingendo delicatamente il contenuto di entrambe le siringhe avanti e indietro tra le due siringhe (un ciclo è una spinta dello stantuffo della Siringa A e una spinta dello stantuffo della Siringa B) in posizione orizzontale per ottenere una soluzione omogenea viscosa (Figura 3). Non piegare il sistema di siringhe (si tenga presente che ciò potrebbe causare perdite poiché potrebbe svitare parzialmente le siringhe).



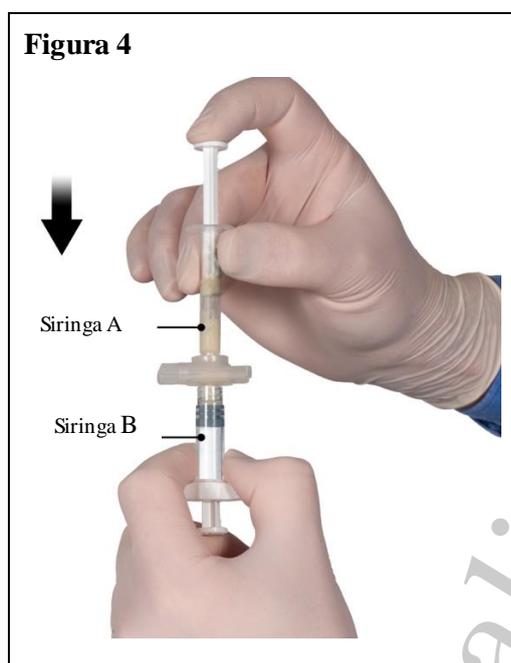
**Quando ben miscelata, la soluzione viscosa apparirà con un colore descritto nell'intervallo da incolore a bianco a marrone chiaro (può presentare sfumature da bianco a giallo chiaro).**

**Importante: Dopo la miscelazione, procedere immediatamente con le fasi successive poiché il prodotto diventa più viscoso col tempo. Non refrigerare il prodotto dopo che è stato miscelato.**

Attenzione: il prodotto deve essere miscelato come descritto; l'agitazione NON porterà ad un'adeguata miscelazione del prodotto.

#### Fase 4

Dopo aver miscelato, tenere le siringhe in posizione verticale, con la Siringa B in basso. Le siringhe devono restare unite fermamente. Trasferire la totalità del prodotto miscelato nella Siringa B (siringa corta, larga) premendo lo stantuffo della Siringa A ed estraendo leggermente lo stantuffo della Siringa B (Figura 4).

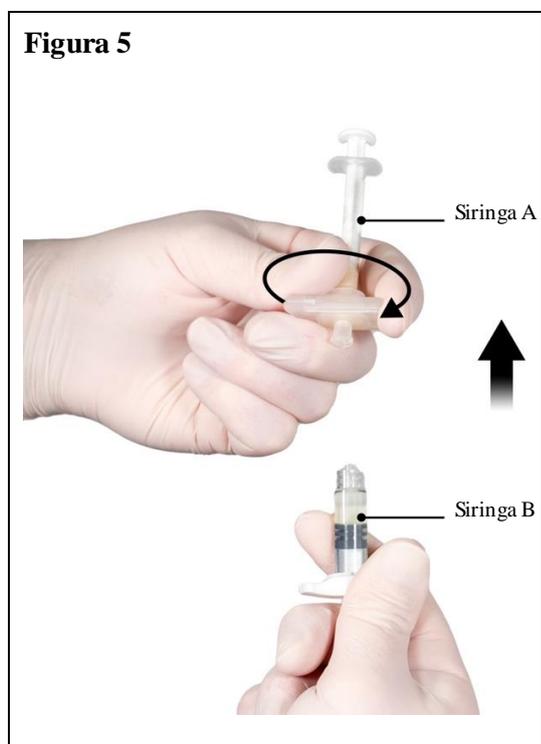


#### Fase 5

Assicurandosi che lo stantuffo della Siringa A sia completamente premuto verso il basso, tenere il connettore e svitarlo dalla Siringa B. La Siringa A rimarrà fissata al connettore (Figura 5). Assicurarsi che il prodotto non fuoriesca, poiché in tal caso l'ago non potrà essere inserito saldamente.

Attenzione: nella formulazione possono restare piccole bolle d'aria o una bolla grande – questo è accettabile.

**Evitare di eliminare le bolle d'aria dalla Siringa B in questa fase, poiché il prodotto potrebbe andare perduto!**



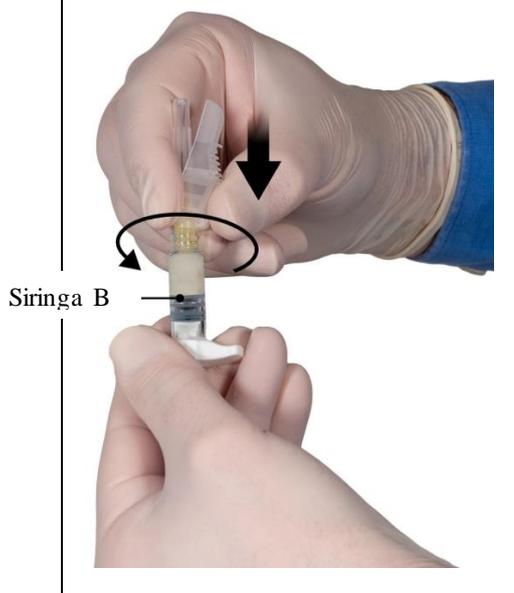
#### Fase 6

- Mantenere la Siringa B in posizione verticale e trattenere lo stantuffo bianco, in modo da non far uscire il prodotto.
- Assicurare l'ago di sicurezza sulla Siringa B mantenendo ferma la siringa e ruotando delicatamente l'ago in senso orario di circa tre quarti, fino a quando non sarà fissato (Figura 6). **Non forzare**, in quanto potrebbero formarsi delle incrinature nella base dell'ago, con conseguente fuoriuscita del prodotto durante l'iniezione. La protezione di sicurezza può anche essere danneggiata se l'ago viene avvitato con troppa forza.

Non utilizzare il prodotto se la base dell'ago sembra danneggiata, presenta perdite o incrinature. Non sostituire l'ago danneggiato e non iniettare il prodotto. Smaltire immediatamente l'intero prodotto in maniera sicura.

Se la base dell'ago risulta danneggiata, utilizzare una nuova confezione.

**Figura 6**

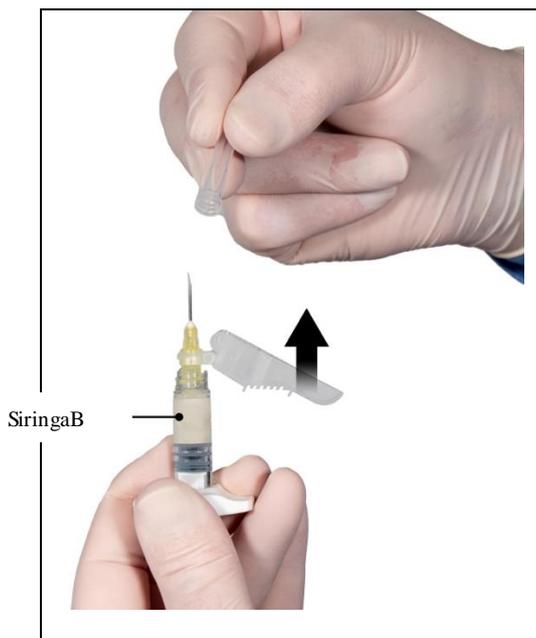


**Fase 7**

Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e togliere il cappuccio protettivo prima della somministrazione (Figura 7).

**Importante: non manipolate il meccanismo dell'ago di sicurezza prima della somministrazione. Se il mozzo dell'ago sembra danneggiato o perde, il prodotto NON deve essere utilizzato. L'ago danneggiato NON deve essere sostituito e il prodotto NON deve essere iniettato. In caso di danneggiamento del mozzo dell'ago, utilizzare un altro kit ELIGARD.**

**Figura 7**



### Fase 8

Prima della somministrazione, eliminare le bolle d'aria grandi dalla Siringa B. Somministrare il prodotto per via sottocutanea, mantenendo la protezione di sicurezza lontana dall'ago

Procedura di somministrazione:

- Selezionare un sito di iniezione sull'addome, sulla parte superiore dei glutei o in un altro punto con quantità adeguate di tessuto sottocutaneo che non presenti eccessiva pigmentazione, noduli, lesioni o peli e non sia stato utilizzato di recente.
- Pulire l'area del sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol (non incluso).
- Usando il pollice e l'indice, prendere e sollevare l'area della pelle intorno al sito di iniezione.
- Usando la mano dominante, inserire rapidamente l'ago con un angolo di  $90^\circ$  rispetto alla superficie della pelle. La profondità di penetrazione dipenderà dalla quantità e dalla pienezza del tessuto sottocutaneo e dalla lunghezza dell'ago. Dopo aver inserito l'ago, rilasciare la pelle.
- Iniettare il farmaco esercitando una pressione lenta e costante e premere lo stantuffo fino a svuotare la siringa. Assicurarsi di iniettare l'intera quantità di prodotto della Siringa B prima di rimuovere l'ago.
- Ritirare rapidamente l'ago con lo stesso angolo di  $90^\circ$  utilizzato per l'inserimento, mantenendo la pressione sullo stantuffo.

Figura 8



### Fase 9

Dopo l'iniezione, bloccare la protezione di sicurezza con uno dei metodi di attivazione descritti di seguito.

#### 1. Chiusura su una superficie piana

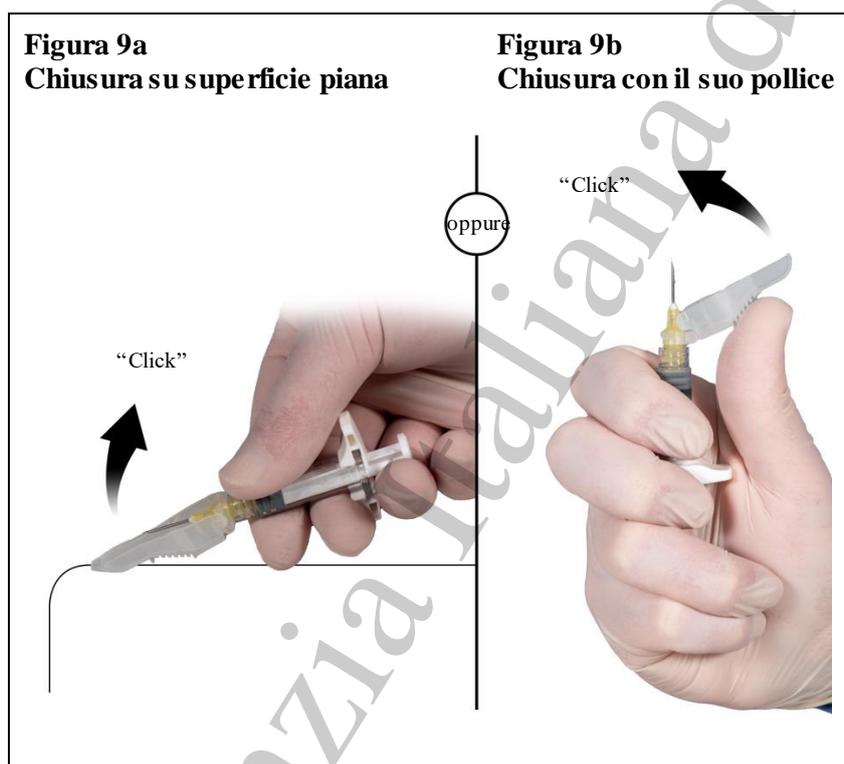
Premere la protezione di sicurezza, facendo leva verso il basso, su di una superficie piana (Figura 9a) per coprire l'ago e bloccare la protezione.

Verificare la posizione di blocco facendo attenzione ad un segnale ("click") che può essere sia udito che sentito con le dita. La protezione, quando sarà bloccata, coprirà completamente la punta dell'ago.

## 2. Chiusura con il suo pollice

Ponga il suo pollice sulla protezione di sicurezza (figura 9b), coprire la punta dell'ago e bloccare la protezione.

Verificare che la posizione della protezione sia bloccata facendo attenzione ad un segnale ("click") che può essere sia udito che sentito con le dita. La protezione, quando sarà bloccata, coprirà completamente la punta dell'ago.



Una volta che la protezione dell'ago è bloccata, eliminare immediatamente l'ago e la siringa nell'ideale contenitore per materiali taglienti.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.  
Via Matteo Civitali, 1  
I-20148 Milano  
Italia

**8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036967077 - "7,5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" - 1 kit con 1 siringa preriempita polvere + 1 siringa preriempita solvente con connettore luer lock

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione - Confezione in vaschetta: 26 ottobre 2007

Data del rinnovo più recente: 11 dicembre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELIGARD 22,5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita con polvere per soluzione iniettabile contiene 22,5 mg di leuprorelina acetato, pari a 20,87 mg di leuprorelina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere (Siringa B)

Siringa preriempita con polvere, da bianca a biancastra.

Solvente (Siringa A)

Siringa preriempita con soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ELIGARD 22,5 mg è indicato per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato e per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente ad alto rischio localizzato e localmente avanzato, in combinazione con la radioterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Pazienti adulti di sesso maschile

ELIGARD deve essere somministrato sotto il controllo di personale sanitario in grado di controllare la risposta al trattamento.

ELIGARD 22,5 mg deve essere somministrato mediante una singola iniezione sottocutanea ogni tre mesi. La soluzione iniettata forma un deposito di medicinale, garantendo il rilascio prolungato di leuprorelina acetato per tre mesi.

Di norma, la terapia del cancro della prostata in stadio avanzato con ELIGARD 22,5 mg richiede un trattamento a lungo termine e non deve essere sospesa quando si verifica una remissione o miglioramento della patologia.

ELIGARD 22,5 mg può essere utilizzato come terapia adiuvante o neoadiuvante in combinazione con la radioterapia nel cancro della prostata ad alto rischio localizzato e localmente avanzato.

La risposta a ELIGARD 22,5 mg deve essere monitorata mediante parametri clinici e rilevando i livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Gli studi clinici hanno dimostrato che i livelli di

testosterone aumentano nel corso dei primi 3 giorni di trattamento nella maggior parte dei pazienti non sottoposti a orchietomia e successivamente si riducono al di sotto dei livelli di castrazione medica nell'arco di 3-4 settimane. Una volta raggiunti, i livelli di castrazione sono mantenuti per l'intera durata del trattamento (episodi di rialzo del testosterone inferiori all'1%). Qualora la risposta di un paziente si riveli subottimale, è necessario verificare che i livelli di testosterone sierico abbiano raggiunto o mantengano i livelli di castrazione. Poiché una mancanza di efficacia può verificarsi in seguito a una preparazione, ricostituzione o somministrazione non corretta, i livelli di testosterone devono essere valutati nei casi di errori di manipolazione sospetti o accertati (vedere il paragrafo 4.4).

Nei pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, non castrati chirurgicamente, in terapia con un agonista del GnRH, come leuprorelina, ed eleggibili per il trattamento con inibitori della biosintesi degli androgeni o con inibitori dei recettori degli androgeni, il trattamento con un agonista del GnRH può essere continuato.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ELIGARD 22,5 mg non sono state stabilite nei bambini da 0 a 18 anni di età (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Particolari gruppi di pazienti

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con compromissione epatica o renale.

#### Modo di somministrazione

ELIGARD 22,5 mg deve essere preparato, ricostituito e somministrato solamente da professionisti sanitari che hanno familiarità con queste procedure. È necessario seguire attentamente le istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 6.6). Se il medicinale non è preparato in modo adeguato, non deve essere somministrato.

Il contenuto delle due siringhe sterili preriempite deve essere miscelato immediatamente prima della somministrazione di ELIGARD 22,5 mg mediante iniezione sottocutanea.

In base ai dati raccolti su animali, le iniezioni endoarteriose o endovenose, devono essere rigorosamente evitate.

Analogamente ad altri farmaci somministrati mediante iniezione sottocutanea, la sede dell'iniezione deve essere cambiata periodicamente.

### **4.3 Controindicazioni**

ELIGARD 22,5 mg è controindicato nelle donne e nei pazienti in età pediatrica.

Ipersensibilità alla leuprorelina acetato, ad altri agonisti del GnRH, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti precedentemente sottoposti ad orchietomia (come con altri agonisti del GnRH, ELIGARD 22,5 mg non determina un ulteriore calo del testosterone sierico in caso di castrazione chirurgica).

Come unico trattamento in pazienti con cancro prostatico con compressione midollare o evidenza di metastasi spinali (vedere anche paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Ricostituzione corretta: Sono stati segnalati casi di errori di manipolazione che possono verificarsi durante qualsiasi fase del processo di preparazione e che potenzialmente possono determinare

manca di efficacia. È necessario seguire attentamente le istruzioni di ricostituzione e somministrazione (vedere paragrafo 6.6). In caso di errore di manipolazione sospetto o accertato, i pazienti devono essere monitorati adeguatamente (vedere paragrafo 4.2).

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT:

In pazienti con una storia di o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e in pazienti che ricevono una terapia concomitante con prodotti medicinali che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) i medici devono accertare il profilo di rischio benefico, incluso il rischio potenziale di Torsione di punta, prima di iniziare la terapia con Eligard 22,5 mg.

Malattie cardiovascolari: è stato segnalato un aumentato rischio di insorgenza di infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus associato all'uso di agonisti del GnRH negli uomini. Sulla base delle probabilità riportate, il rischio sembra basso e deve essere attentamente valutato sulla base dei fattori di rischio cardiovascolari nel momento in cui viene impostato il trattamento dei pazienti con cancro alla prostata. I pazienti trattati con agonisti del GnRH devono essere controllati per i sintomi e i segni che possono suggerire lo sviluppo di una malattia cardiovascolare e devono essere gestiti in accordo alla corrente pratica clinica.

Aumento transitorio di testosterone: Come altri agonisti del GnRH, la leuprorelina acetato determina un aumento transitorio delle concentrazioni sieriche di testosterone, diidrotosterone e fosfatasi acida durante la prima settimana di trattamento. I pazienti possono notare un peggioramento dei sintomi o l'insorgenza di nuovi sintomi – inclusi dolore osseo, neuropatia, ematuria od ostruzione ureterale o al deflusso vescicale (vedere paragrafo 4.8). Tali sintomi di solito regrediscono con il proseguimento della terapia.

La somministrazione aggiuntiva di un antiandrogeno appropriato deve essere considerata iniziando 3 giorni prima della terapia con la leuprorelina e continuando per le prime due o tre settimane di trattamento. E' stato segnalato che tale procedura previene le conseguenze di un iniziale aumento del testosterone sierico.

In seguito a castrazione chirurgica, ELIGARD 22,5 mg non determina un'ulteriore diminuzione dei livelli di testosterone sierico nei pazienti di sesso maschile.

Densità ossea: Nella letteratura medica sono stati segnalati casi di riduzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con gli agonisti del GnRH (vedere paragrafo 4.8).

La terapia antiandrogenica determina un aumento significativo del rischio di fratture dovute a osteoporosi. Al riguardo sono disponibili soltanto dati limitati. Fratture dovute a osteoporosi sono state osservate nel 5% dei pazienti a 22 mesi dall'inizio della terapia farmacologica di deprivazione androgenica e nel 4% dei pazienti a 5-10 anni di trattamento. Il rischio di fratture dovute a osteoporosi è generalmente più elevato del rischio di fratture patologiche. Oltre a una carenza di testosterone nel lungo periodo, anche fattori quali l'aumento dell'età, il fumo e il consumo di alcolici, l'obesità e l'insufficiente esercizio fisico possono influenzare lo sviluppo dell'osteoporosi.

Apoplezia ipofisaria: Nel corso di studi post-marketing, sono stati registrati rari casi di apoplezia ipofisaria (sindrome clinica secondaria all'infarto della ghiandola pituitaria), in seguito a somministrazione di agonisti del GnRH. La maggior parte dei casi si sono verificati nelle prime due settimane successive alla prima dose, ed alcuni nella prima ora. In questi casi l'apoplezia ipofisaria si è presentata come cefalea improvvisa, vomito, visione disturbata, oftalmoplegia, alterazione dello stato mentale e talvolta collasso cardiocircolatorio. In tali situazioni è richiesto un intervento medico immediato.

Iperglicemia e diabete: in uomini in trattamento con agonisti del GnRH sono stati segnalati iperglicemia e aumentato rischio di sviluppare diabete. L'iperglicemia può essere conseguenza dell'insorgenza di diabete mellito o del peggioramento del controllo glicemico in pazienti diabetici. Si

controlli periodicamente il glucosio ematico e/o l'emoglobina glicosilata (HbA1c) in pazienti che assumono un agonista del GnRH e si tratti l'iperglicemia o il diabete in accordo alla corrente pratica clinica.

**Convulsioni:** Sono stati osservati casi post-marketing di convulsioni in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato, con o senza una storia di fattori predisponenti. Le convulsioni devono essere trattate in accordo alla corrente pratica clinica.

**Ipertensione endocranica idiopatica:** nei pazienti che hanno assunto leuprorelina sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica idiopatica (*pseudotumor cerebri*). È necessario avvertire i pazienti in merito ai segni e ai sintomi di ipertensione endocranica idiopatica, inclusa cefalea severa o ricorrente, disturbi della visione e tinnito. In caso di ipertensione endocranica idiopatica, deve essere valutata l'opportunità di sospendere la somministrazione di leuprorelina.

**Altri eventi:** Con gli agonisti del GnRH sono stati segnalati casi di ostruzione ureterale e compressione del midollo spinale, che possono contribuire alla paralisi con o senza complicazioni fatali. Qualora insorgano compressione del midollo spinale o compromissione renale, deve essere effettuato il trattamento standard previsto per tali complicanze.

I pazienti con metastasi vertebrali e/o cerebrali così come i pazienti con ostruzione delle vie urinarie devono essere monitorati attentamente nel corso delle prime settimane di trattamento.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici d'interazione tra ELIGARD 22,5 mg e altri farmaci. Non ci sono segnalazioni di interazioni tra la leuprorelina acetato e altri farmaci.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di Eligard 22.5 mg con prodotti medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con prodotti capaci di indurre Torsione di punta, come i medicinali antiaritmici di Classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacin, antipsicotici, ecc. deve essere attentamente valutata (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non pertinente in quanto ELIGARD 22,5 mg è controindicato nelle donne.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di ELIGARD 22,5 mg sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

La capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari possono essere alterati da stordimento, capogiri e disturbi visivi che rientrano tra i possibili effetti indesiderati del trattamento o causati dalla patologia di base.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse osservate durante il trattamento con ELIGARD 22,5 mg sono dovute principalmente all'azione farmacologica specifica della leuprorelina acetato, cioè all'aumento e alla diminuzione di taluni livelli ormonali. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono: vampate di calore, nausea, malessere, affaticamento e irritazione locale transitoria nella sede di iniezione. Vampate di calore in forma lieve o moderata si verificano approssimativamente nel 58% dei pazienti.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Nel corso di studi clinici, in pazienti con carcinoma prostatico in stadio avanzato e trattati con ELIGARD 22,5 mg, sono stati osservati gli eventi avversi di cui sotto, classificati, in base alla frequenza, come molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Tabella 1. Effetti indesiderati negli studi clinici con ELIGARD</b>	
<b>Infezioni e infestazioni</b> comuni non comuni	rinofaringiti infezioni delle vie urinarie, infezioni cutanee locali
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> non comuni	aggravamento del diabete mellito
<b>Disturbi psichiatrici</b> non comuni	sogni anomali, depressione, calo della libido
<b>Patologie del sistema nervoso</b> non comuni  rari non nota	capogiri, cefalea, ipoestesia, insonnia, disturbi del gusto, disturbi dell'olfatto, vertigini movimenti involontari anomali ipertensione endocranica idiopatica ( <i>pseudotumor cerebri</i> ) (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie cardiache</b> non nota	prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<b>Patologie vascolari</b> molto comuni non comuni rari	vampate di calore ipertensione, ipotensione sincope e collasso
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediasiniche</b> non comuni non nota	rinorrea, dispnea malattia polmonare interstiziale
<b>Patologie gastrointestinali</b> comuni non comuni rari	nausea, diarrea, gastroenterite/colite stipsi, secchezza della bocca, dispepsia, vomito flatulenza, eruttazione
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> molto comuni comuni non comuni rari	ecchimosi, eritema prurito, sudorazione notturna sudorazione fredda, aumento della sudorazione alopecia, eruzioni cutanee
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> comuni non comuni	artralgia, dolore agli arti, mialgia, rigidità, debolezza mal di schiena, crampi muscolari
<b>Patologie renali e urinarie</b> comuni  non comuni	riduzione della frequenza di minzione, difficoltà alla minzione, disuria, nicturia, oliguria spasmi vescicali, ematuria, aumento della frequenza urinaria, ritenzione urinaria

<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> comuni  non comuni rari	tensione mammaria, atrofia testicolare, dolore testicolare, infertilità, ipertrofia mammaria, disfunzione erettile, dimensione del pene ridotta ginecomastia, impotenza, disturbi testicolari dolore mammario
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> molto comuni  comuni  non comuni  raro molto raro	affaticamento, bruciore nella sede d'iniezione, parestesia nella sede d'iniezione malessere, dolore nella sede di iniezione, ecchimosi nella sede d'iniezione, sensazione di puntura nella sede d'iniezione prurito nella sede d'iniezione, indurimento nella sede d'iniezione, letargia, dolore, febbre ulcerazione nella sede d'iniezione necrosi nella sede d'iniezione
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> comuni	alterazioni ematologiche, anemia
<b>Esami diagnostici</b> comuni  non comuni	aumento dei livelli ematici della creatinina-fosfochinasi, prolungamento del tempo di coagulazione aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, aumento dei livelli ematici dei trigliceridi, prolungamento del tempo di protrombina, aumento ponderale

Altri eventi avversi segnalati in generale a seguito del trattamento con la leuprorelina acetato comprendono edema periferico, embolia polmonare, palpitazioni, mialgia, debolezza muscolare, alterazione della sensibilità cutanea, brividi, eruzioni cutanee, amnesia, disturbi visivi. E' stata osservata atrofia muscolare con l'uso a lungo termine di medicinali appartenenti a questa classe. Raramente, dopo la somministrazione di agonisti del GnRH sia a breve sia a lunga durata d'azione, è stato segnalato infarto di un preesistente adenoma ipofisario. Ci sono state rare segnalazioni di trombocitopenia e leucopenia. Sono state segnalate variazioni della tolleranza al glucosio.

Sono state segnalate convulsioni dopo la somministrazione di analoghi degli agonisti del GnRH (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi locali osservati dopo l'iniezione di ELIGARD 22,5 mg sono tipici di quelli frequentemente associati a farmaci iniettati per via sottocutanea di natura simile.

Generalmente, tali eventi avversi localizzati segnalati in seguito a iniezione sottocutanea si presentano in forma lieve e vengono descritti come effetti di breve durata.

Sono state raramente segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi dopo la somministrazione di analoghi degli agonisti del GnRH.

#### Variazioni della densità ossea

Nella letteratura medica è stata segnalata una riduzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con un agonista del GnRH. Si può prevedere che lunghi periodi di trattamento con la leuprorelina acetato possano provocare segni crescenti di osteoporosi. Riguardo l'aumento del rischio di fratture dovute all'osteoporosi vedere paragrafo 4.4.

#### Esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia

Il trattamento con la leuprorelina acetato può determinare un'esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia nel corso delle prime settimane di trattamento. In caso di aggravamento di condizioni quali le metastasi vertebrali e/o l'ostruzione delle vie urinarie o l'ematuria, possono verificarsi disturbi neurologici quali debolezza e/o parestesia degli arti inferiori o peggioramento dei sintomi urinari.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio intenzionale di ELIGARD 22,5 mg è improbabile e non vi sono presupposti per l'abuso del farmaco. Non ci sono state segnalazioni di abuso o di sovradosaggio verificatesi con la leuprorelina acetato nella pratica clinica, ma nel caso si verifichi una esposizione eccessiva, sono raccomandati il monitoraggio e il trattamento sintomatico di supporto del paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine  
Codice ATC: L02A E02.

La leuprorelina acetato è un nonapeptide di sintesi, agonista dell'ormone liberatore delle gonadotropine (GnRH) presente fisiologicamente che, somministrato con continuità, inibisce la secrezione delle gonadotropine pituarie e sopprime la steroidogenesi testicolare nei maschi. Questo effetto è reversibile alla sospensione della terapia con il farmaco. Tuttavia, l'agonista ha una potenza superiore a quella dell'ormone naturale e il tempo di recupero dei livelli di testosterone può variare da paziente a paziente.

La somministrazione di leuprorelina acetato determina un aumento iniziale dei livelli circolanti dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolostimolante (FSH), con conseguente aumento transitorio dei livelli di steroidi gonadici, testosterone e diidrotestosterone nei maschi. La somministrazione continua di leuprorelina acetato determina una diminuzione dei livelli degli ormoni LH e FSH. Nei maschi, i livelli di testosterone scendono al di sotto del livello di castrazione ( $\leq 50$  ng/dl). Tali diminuzioni si verificano entro 3-5 settimane dall'inizio del trattamento. I livelli medi di testosterone a sei mesi sono  $10,1 (\pm 0,7)$  ng/dl comparabili ai livelli in seguito a orchietomia bilaterale. In uno studio pilota, tutti i pazienti trattati con leuprorelina al dosaggio di 22,5 mg, hanno raggiunto il livello di castrazione alle 5 settimane, il 99% già al giorno 28. Nella grande maggioranza dei pazienti i livelli di testosterone riscontrati erano sotto i 20 ng/dl, benché il reale beneficio di valori così bassi non sia ancora stato stabilito. I valori di PSA sono diminuiti del 98% in sei mesi.

Studi a lungo termine hanno dimostrato che il proseguimento della terapia consente di mantenere i livelli di testosterone al di sotto del livello di castrazione fino a sette anni, e presumibilmente a tempo indeterminato.

Le dimensioni del tumore non sono state misurate direttamente nel corso di studi clinici, ma c'è stata una risposta positiva indiretta dimostrata da una riduzione del 98% del PSA medio con ELIGARD 22,5 mg.

In uno studio clinico randomizzato di Fase III condotto su 970 pazienti con tumore della prostata localmente avanzato (nella maggior parte pazienti T2c-T4, con alcuni pazienti da T1c a T2b che presentavano coinvolgimento patologico dei linfonodi regionali) dei quali 483 erano stati assegnati al trattamento di soppressione androgenica a breve termine (6 mesi) in combinazione con radioterapia e 487 a terapia a lungo termine (3 anni), un'analisi di non inferiorità ha comparato i trattamenti ormonali adiuvante e concomitante con agonista GnRH (triptorelina o goserelina) a breve termine e a lungo termine. La mortalità complessiva a 5 anni è stata pari al 19,0% e 15,2% rispettivamente nei gruppi a breve e lungo termine. L'Hazard Ratio osservato pari a 1,42, con un limite superiore del CI 95,71% ad una coda pari a 1,79 e un CI 95,71% a due code pari a 1,09; 1,85 ( $p=0,65$  per la non inferiorità), ha dimostrato che la combinazione della radioterapia sommata a 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica porta ad una sopravvivenza inferiore se comparata alla radioterapia sommata a tre anni di terapia di deprivazione androgenica. La sopravvivenza complessiva a 5 anni con trattamento a lungo e a breve termine è stata pari a 84,8% e 81,0% rispettivamente. La qualità di vita globale, utilizzando il QLQ-C30 non ha differito significativamente tra i due gruppi ( $P=0,37$ ). I risultati sono stati largamente influenzati dalla popolazione di pazienti con tumori localmente avanzati.

L'evidenza per l'indicazione di cancro alla prostata ad alto rischio localizzato, si basa su studi pubblicati di radioterapia combinata con analoghi del GnRH, compresa la leuprorelina acetato. Sono stati analizzati i dati clinici di cinque studi pubblicati (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, e D'Amico et al., JAMA, 2004), i cui risultati hanno tutti dimostrato il beneficio della combinazione dell'analogo GnRH con la radioterapia. Dagli studi pubblicati non è possibile definire una chiara differenziazione delle rispettive popolazioni in studio per quanto riguarda le indicazioni di cancro della prostata localmente avanzato e cancro della prostata localizzato ad alto rischio.

Dati clinici hanno dimostrato che la radioterapia seguita da 3 anni di terapia di deprivazione androgenica è preferibile alla radioterapia seguita da 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica. Nelle linee-guida mediche la durata della terapia di deprivazione androgenica per pazienti T3-T4 che ricevono radioterapia è pari a 2-3 anni.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: nei pazienti con carcinoma della prostata in stadio avanzato, le concentrazioni sieriche medie di leuprorelina in seguito all'iniezione iniziale salgono a 127 ng/ml a 4,6 ore ( $C_{max}$ ) dopo l'iniezione. Successivamente all'aumento iniziale evidenziato dopo ciascuna iniezione (la fase di plateau tra il 3° e il 84° giorno dopo ciascuna dose), le concentrazioni sieriche si mantengono relativamente costanti (0,2-2 ng/ml). Non vi è evidenza di accumulo con dosi ripetute.

Distribuzione: il volume medio di distribuzione della leuprorelina allo steady state, successivamente alla somministrazione in bolo per via endovenosa a volontari sani di sesso maschile, era pari a 27 litri. *In vitro* il legame con le proteine plasmatiche umane variava dal 43% al 49%.

Eliminazione: la somministrazione nei volontari sani di sesso maschile di 1 mg di leuprorelina acetato somministrato in bolo per via endovenosa ha evidenziato una clearance sistemica media di 8,34 l/h, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 3 ore sulla base di un modello a due compartimenti.

Non sono stati condotti studi di escrezione con ELIGARD 22,5 mg.

Non sono stati condotti studi sul metabolismo del farmaco con ELIGARD 22,5 mg.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici con leuprorelina acetato hanno evidenziato, in entrambi i sessi, effetti sul sistema riproduttivo, che erano attesi sulla base delle note proprietà farmacologiche. Questi effetti hanno

mostrato di essere reversibili dopo l'interruzione del trattamento e un appropriato periodo di rigenerazione.

La leuprorelina acetato non ha evidenziato teratogenicità. Nel coniglio è stata osservata embriotossicità/letalità, in linea con gli effetti farmacologici della leuprorelina acetato sul sistema riproduttivo.

Studi di carcinogenesi sono stati eseguiti nel ratto e nel topo per un periodo di 24 mesi.

Nel ratto, è stato osservato un aumento dose-dipendente di apoplezie ipofisarie dopo somministrazione sottocutanea alle dosi da 0,6 a 4 mg/kg/die. Tale effetto non è stato osservato nel topo.

La leuprorelina acetato e la specialità correlata ELIGARD 7,5 mg impianto per un mese, non hanno mostrato effetti mutageni in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Solvente (siringa A)

- Copolimero degli acidi DL-lattico e glicolico (75:25)

- N-metilpirrolidone

#### Polvere (siringa B)

-nessuno

### **6.2 Incompatibilità**

La leuprorelina presente nella siringa B deve essere miscelata soltanto con il solvente della siringa A e non deve essere miscelata con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Una volta che il medicinale è stato tolto dal frigorifero, può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) fino a quattro settimane.

Dopo la prima apertura della vaschetta, la polvere e il solvente per soluzione iniettabile vanno immediatamente ricostituiti e somministrati al paziente.

Una volta ricostituito, utilizzare immediatamente, poiché la viscosità della soluzione aumenta nel tempo.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Prima dell'iniezione questo medicinale deve essere portato a temperatura ambiente. Togliere dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso. Una volta fuori dal frigorifero questo medicinale può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) fino a quattro settimane.

### **6.6 Natura e contenuto del contenitore**

Un sistema di siringhe precollegate che consiste di:

- una siringa preriempita in copolimero di olefine cicliche contenente la polvere (Siringa B)
- una siringa preriempita in polipropilene contenente il solvente (Siringa A)
- un connettore con un pulsante per allineare la Siringa A con la Siringa B.

La Siringa A ha uno stantuffo con una punta di gomma termoplastica. La punta dello stantuffo della Siringa B è di gomma clorobutilica.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Una confezione contenente una vaschetta termoformata e un ago sterile da 20 gauge in una scatola di cartone. La vaschetta contiene un sistema a siringa precollegata e una bustina di essiccante.
- Una confezione multipla contenente kit di 2 sistemi a siringa precollegata

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

**Portare il medicinale a temperatura ambiente togliendolo dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso.**

**In primo luogo preparare il paziente per l'iniezione, quindi preparare il medicinale seguendo le istruzioni sottostanti. Se il medicinale non viene preparato usando la tecnica adeguata, non deve essere somministrato, poiché, a causa di una non corretta ricostituzione del medicinale può verificarsi una mancata efficacia clinica.**

### Fase 1

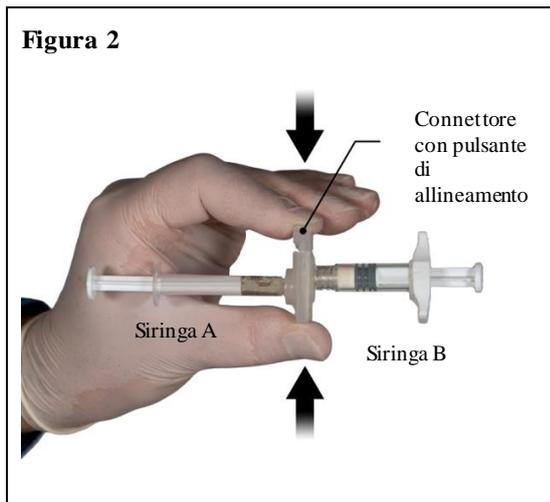
Su un piano di lavoro pulito, aprire la vaschetta strappando il foglio a partire dagli angoli per rimuovere il contenuto. Eliminare il sacchetto di essiccante.

Rimuovere il sistema di siringhe precollegate (Figura 1.1) dalla vaschetta. Aprire la confezione dell'ago di sicurezza (Figura 1.2) staccando la linguetta di carta. Nota: la Siringa A e la Siringa B non devono essere ancora allineate.



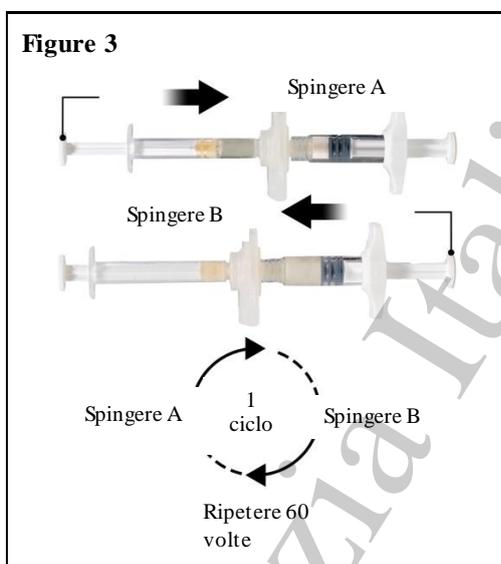
### Fase 2

Prendere il pulsante di allineamento sul connettore con l'indice e il pollice e premere (Figura 2) finché non si sente uno schiocco. Le due siringhe saranno allineate. Non è richiesto alcun orientamento particolare del sistema di siringhe precollegato per attivare il connettore. Non piegare il sistema di siringhe (si tenga presente che ciò potrebbe causare perdite poiché si potrebbero svitare parzialmente le siringhe).



### Fase 3

Tenendo le siringhe in posizione orizzontale, trasferire il contenuto liquido della Siringa A nella polvere di leuprorelina acetato contenuta nella Siringa B. Miscelare accuratamente il prodotto per 60 cicli spingendo delicatamente il contenuto di entrambe le siringhe avanti e indietro tra le due siringhe (un ciclo è una spinta dello stantuffo della Siringa A e una spinta dello stantuffo della Siringa B) in posizione orizzontale per ottenere una soluzione omogenea viscosa (Figura 3). Non piegare il sistema di siringhe (si tenga presente che ciò potrebbe causare perdite poiché potrebbe svitare parzialmente le siringhe).



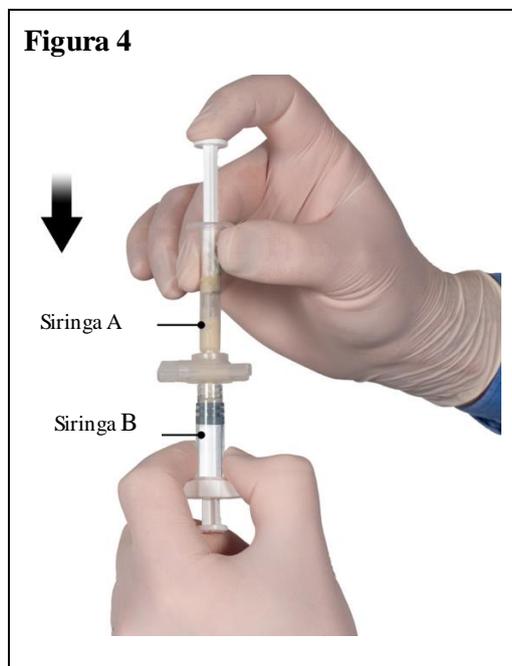
**Quando ben miscelata, la soluzione viscosa apparirà con un colore descritto nell'intervallo da incolore a bianco a marrone chiaro (può presentare sfumature da bianco a giallo chiaro).**

**Importante: Dopo la miscelazione, procedere immediatamente con le fasi successive poiché il prodotto diventa più viscoso col tempo. Non refrigerare il prodotto dopo che è stato miscelato.**

Attenzione: il prodotto deve essere miscelato come descritto; l'agitazione NON porterà ad un'adeguata miscelazione del prodotto.

### Fase 4

Dopo aver miscelato, tenere le siringhe in posizione verticale, con la Siringa B in basso. Le siringhe devono restare unite fermamente. Trasferire la totalità del prodotto miscelato nella Siringa B (siringa corta, larga) premendo lo stantuffo della Siringa A ed estraendo leggermente lo stantuffo della Siringa B (Figura 4).



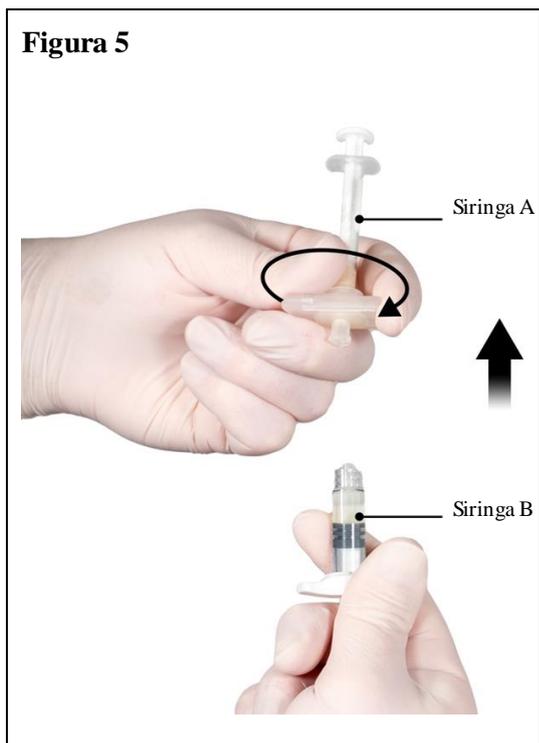
#### **Fase 5**

Assicurandosi che lo stantuffo della Siringa A sia completamente premuto verso il basso, tenere il connettore e svitarlo dalla Siringa B. La Siringa A rimarrà fissata al connettore (Figura 5). Assicurarsi che il prodotto non fuoriesca, poiché in tal caso l'ago non potrà essere inserito saldamente.

Attenzione: nella formulazione possono restare piccole bolle d'aria o una bolla grande – questo è accettabile.

**Evitare di eliminare le bolle d'aria dalla Siringa B in questa fase, poiché il prodotto potrebbe andare perduto!**

**Figura 5**



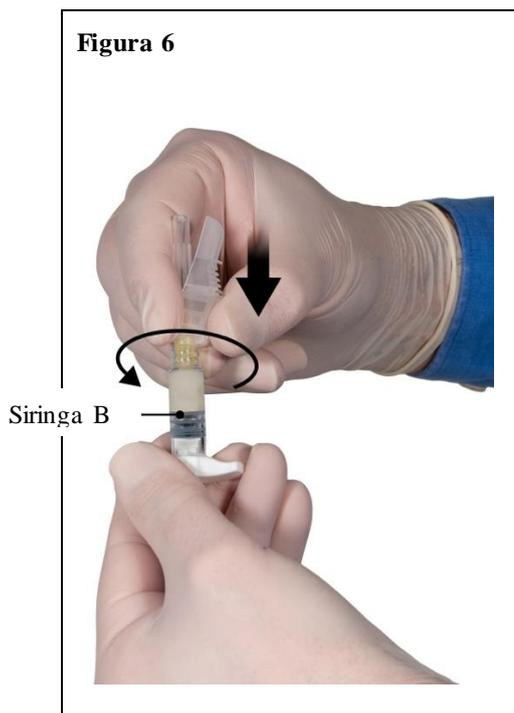
**Fase 6**

- Mantenere la Siringa B in posizione verticale e trattenere lo stantuffo bianco, in modo da non far uscire il prodotto.
- Assicurare l'ago di sicurezza sulla Siringa B mantenendo ferma la siringa e ruotando delicatamente l'ago in senso orario di circa tre quarti, fino a quando non sarà fissato (Figura 6). **Non forzare**, in quanto potrebbero formarsi delle incrinature nella base dell'ago, con conseguente fuoriuscita del prodotto durante l'iniezione. La protezione di sicurezza può anche essere danneggiata se l'ago viene avvitato con troppa forza.

Non utilizzare il prodotto se la base dell'ago sembra danneggiata, presenta perdite o incrinature. Non sostituire l'ago danneggiato e non iniettare il prodotto. Smaltire immediatamente l'intero prodotto in maniera sicura.

Se la base dell'ago risulta danneggiata, utilizzare una nuova confezione.

Figura 6

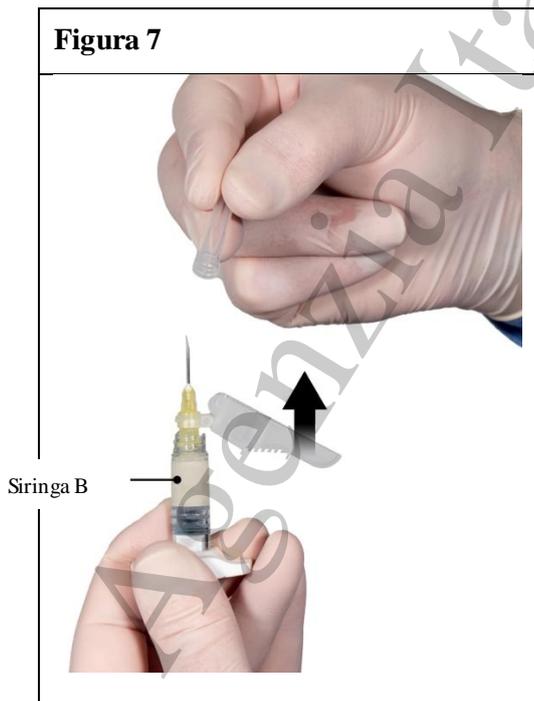


#### Fase 7

Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e togliere il cappuccio protettivo prima della somministrazione (Figura 7).

**Importante: non manipolate il meccanismo dell'ago di sicurezza prima della somministrazione. Se il mozzo dell'ago sembra danneggiato o perde, il prodotto NON deve essere utilizzato. L'ago danneggiato NON deve essere sostituito e il prodotto NON deve essere iniettato. In caso di danneggiamento del mozzo dell'ago, utilizzare un altro kit ELIGARD.**

Figura 7



### Fase 8

Prima della somministrazione, eliminare le bolle d'aria grandi dalla Siringa B. Somministrare il prodotto per via sottocutanea, mantenendo la protezione di sicurezza lontana dall'ago

Procedura di somministrazione:

- Selezionare un sito di iniezione sull'addome, sulla parte superiore dei glutei o in un altro punto con quantità adeguate di tessuto sottocutaneo che non presenti eccessiva pigmentazione, noduli, lesioni o peli e non sia stato utilizzato di recente.
- Pulire l'area del sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol (non incluso).
- Usando il pollice e l'indice, prendere e sollevare l'area della pelle intorno al sito di iniezione.
- Usando la mano dominante, inserire rapidamente l'ago con un angolo di  $90^\circ$  rispetto alla superficie della pelle. La profondità di penetrazione dipenderà dalla quantità e dalla pienezza del tessuto sottocutaneo e dalla lunghezza dell'ago. Dopo aver inserito l'ago, rilasciare la pelle.
- Iniettare il farmaco esercitando una pressione lenta e costante e premere lo stantuffo fino a svuotare la siringa. Assicurarsi di iniettare l'intera quantità di prodotto della Siringa B prima di rimuovere l'ago.
- Ritirare rapidamente l'ago con lo stesso angolo di  $90^\circ$  utilizzato per l'inserimento, mantenendo la pressione sullo stantuffo.

Figura 8



### Fase 9

Dopo l'iniezione, bloccare la protezione di sicurezza con uno dei metodi di attivazione descritti di seguito.

#### 3. Chiusura su una superficie piana

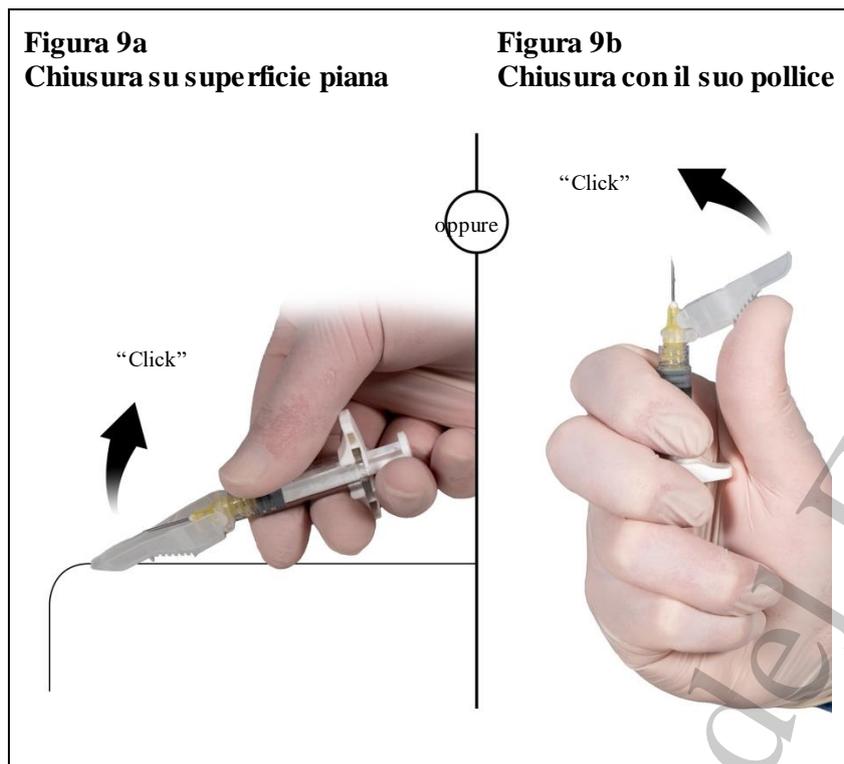
Premere la protezione di sicurezza, facendo leva verso il basso, su di una superficie piana (Figura 9a) per coprire l'ago e bloccare la protezione.

Verificare la posizione di blocco facendo attenzione ad un segnale ("click") che può essere sia udito che sentito con le dita. La protezione, quando sarà bloccata, coprirà completamente la punta dell'ago.

#### 4. Chiusura con il suo pollice

Ponga il suo pollice sulla protezione di sicurezza (figura 9b), coprire la punta dell'ago e bloccare la protezione.

Verificare che la posizione della protezione sia bloccata facendo attenzione ad un segnale ("click") che può essere sia udito che sentito con le dita. La protezione, quando sarà bloccata, coprirà completamente la punta dell'ago.



Una volta che la protezione dell'ago è bloccata, eliminare immediatamente l'ago e la siringa nell'ideale contenitore per materiali taglienti.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.  
Via Matteo Civitali, 1  
I-20148 Milano  
Italia

## 8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

036967089 - "22,5 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" - 1 kit con 1 siringa preriempita polvere + 1 siringa preriempita solvente con connettore luer lock

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione - Confezione in vaschetta: 26 ottobre 2007  
Data del rinnovo più recente: 11 dicembre 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ELIGARD 45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una siringa preriempita con polvere per soluzione iniettabile contiene 45 mg di leuprorelina acetato, pari a 41,7 mg di leuprorelina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere (Siringa B)

Siringa preriempita con polvere, da bianca a biancastra.

Solvente (Siringa A)

Siringa preriempita con soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ELIGARD 45 mg è indicato per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente in stadio avanzato e per il trattamento del cancro della prostata ormono-dipendente ad alto rischio localizzato e localmente avanzato, in combinazione con la radioterapia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Pazienti adulti di sesso maschile

ELIGARD 45 mg deve essere somministrato sotto il controllo di personale sanitario in grado di controllare la risposta al trattamento.

ELIGARD 45 mg deve essere somministrato mediante una singola iniezione sottocutanea ogni sei mesi. La soluzione iniettata forma un deposito di medicinale, garantendo il rilascio prolungato di leuprorelina acetato per sei mesi.

Di norma, la terapia del cancro della prostata in stadio avanzato con ELIGARD 45 mg richiede un trattamento a lungo termine e non deve essere sospesa quando si verifica una remissione o miglioramento della patologia.

ELIGARD 45 mg può essere utilizzato come terapia adiuvante o neoadiuvante in combinazione con la radioterapia nel cancro della prostata ad alto rischio localizzato e localmente avanzato.

La risposta a ELIGARD 45 mg deve essere monitorata mediante parametri clinici e rilevando i livelli sierici dell'antigene prostatico specifico (PSA). Gli studi clinici hanno dimostrato che i livelli di

testosterone aumentano nel corso dei primi 3 giorni di trattamento nella maggior parte dei pazienti non sottoposti a orchietomia e successivamente si riducono al di sotto dei livelli di castrazione medica nell'arco di 3-4 settimane. Una volta raggiunti, i livelli di castrazione sono mantenuti per l'intera durata del trattamento (episodi di rialzo del testosterone inferiori all'1%). Qualora la risposta di un paziente si riveli subottimale, è necessario verificare che i livelli di testosterone sierico abbiano raggiunto o mantengano i livelli di castrazione. Poiché una mancanza di efficacia può verificarsi in seguito a una preparazione, ricostituzione o somministrazione non corretta, i livelli di testosterone devono essere valutati nei casi di errori di manipolazione sospetti o accertati (vedere il paragrafo 4.4).

Nei pazienti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, non castrati chirurgicamente, in terapia con un agonista del GnRH, come leuprorelina, ed eligibili per il trattamento con inibitori della biosintesi degli androgeni o con inibitori dei recettori degli androgeni, il trattamento con un agonista del GnRH può essere continuato.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ELIGARD 45 mg non sono state stabilite nei bambini da 0 a 18 anni di età (vedere anche paragrafo 4.3).

#### Particolari gruppi di pazienti

Non sono stati condotti studi clinici su pazienti con compromissione epatica o renale.

#### Modo di somministrazione

ELIGARD 45 mg deve essere preparato, ricostituito e somministrato solamente da professionisti sanitari che hanno familiarità con queste procedure. È necessario seguire attentamente le istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 6.6). Se il medicinale non è preparato in modo adeguato, non deve essere somministrato.

Il contenuto delle due siringhe sterili preriempite deve essere miscelato immediatamente prima della somministrazione di ELIGARD 45 mg mediante iniezione sottocutanea.

In base ai dati raccolti su animali, le iniezioni endoarteriose o endovenose, devono essere rigorosamente evitate.

Analogamente ad altri farmaci somministrati mediante iniezione sottocutanea, la sede dell'iniezione deve essere cambiata periodicamente.

### **4.3 Controindicazioni**

ELIGARD 45 mg è controindicato nelle donne e nei pazienti in età pediatrica.

Ipersensibilità alla leuprorelina acetato, ad altri agonisti del GnRH, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti precedentemente sottoposti ad orchietomia (come con altri agonisti del GnRH, ELIGARD 45 mg non determina un ulteriore calo del testosterone sierico in caso di castrazione chirurgica).

Come unico trattamento in pazienti con cancro prostatico con compressione midollare o evidenza di metastasi spinali (vedere anche paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Ricostituzione corretta: Sono stati segnalati casi di errori di manipolazione che possono verificarsi durante qualsiasi fase del processo di preparazione e che potenzialmente possono determinare mancanza di efficacia. È necessario seguire attentamente le istruzioni di ricostituzione e somministrazione (vedere paragrafo 6.6). In caso di errore di manipolazione sospetto o accertato, i pazienti devono essere monitorati adeguatamente (vedere paragrafo 4.2).

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT:

In pazienti con una storia di o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e in pazienti che ricevono una terapia concomitante con prodotti medicinali che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) i medici devono accertare il profilo di rischio benefico, incluso il rischio potenziale di Torsione di punta, prima di iniziare la terapia con Eligard 45 mg.

Malattie cardiovascolari: è stato segnalato un aumentato rischio di insorgenza di infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa e ictus associato all'uso di agonisti del GnRH negli uomini. Sulla base delle probabilità riportate, il rischio sembra basso e deve essere attentamente valutato sulla base dei fattori di rischio cardiovascolari nel momento in cui viene impostato il trattamento dei pazienti con cancro alla prostata. I pazienti trattati con agonisti del GnRH devono essere controllati per i sintomi e i segni che possono suggerire lo sviluppo di una malattia cardiovascolare e devono essere gestiti in accordo alla corrente pratica clinica.

Aumento transitorio di testosterone: Come altri agonisti del GnRH, la leuprorelina acetato determina un aumento transitorio delle concentrazioni sieriche di testosterone, diidrotosterone e fosfatasi acida durante la prima settimana di trattamento. I pazienti possono notare un peggioramento dei sintomi o l'insorgenza di nuovi sintomi – inclusi dolore osseo, neuropatia, ematuria od ostruzione ureterale o al deflusso vescicale (vedere paragrafo 4.8). Tali sintomi di solito regrediscono con il proseguimento della terapia.

La somministrazione aggiuntiva di un antiandrogeno appropriato deve essere considerata iniziando 3 giorni prima della terapia con la leuprorelina e continuando per le prime due o tre settimane di trattamento. E' stato segnalato che tale procedura previene le conseguenze di un iniziale aumento del testosterone sierico.

In seguito a castrazione chirurgica, ELIGARD 45 mg non determina un'ulteriore diminuzione dei livelli di testosterone sierico nei pazienti di sesso maschile.

Densità ossea: Nella letteratura medica sono stati segnalati casi di riduzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchietomia o trattati con gli agonisti del GnRH (vedere paragrafo 4.8).

La terapia antiandrogenica determina un aumento significativo del rischio di fratture dovute a osteoporosi. Al riguardo sono disponibili soltanto dati limitati. Fratture dovute a osteoporosi sono state osservate nel 5% dei pazienti a 22 mesi dall'inizio della terapia farmacologica di deprivazione androgenica e nel 4% dei pazienti a 5-10 anni di trattamento. Il rischio di fratture dovute a osteoporosi è generalmente più elevato del rischio di fratture patologiche. Oltre a una carenza di testosterone nel lungo periodo, anche fattori quali l'aumento dell'età, il fumo e il consumo di alcolici, l'obesità e l'insufficiente esercizio fisico possono influenzare lo sviluppo dell'osteoporosi.

Apoplessia ipofisaria: Nel corso di studi post-marketing, sono stati registrati rari casi di apoplessia ipofisaria (sindrome clinica secondaria all'infarto della ghiandola pituitaria), in seguito a somministrazione di agonisti del GnRH. La maggior parte dei casi si sono verificati nelle prime due settimane successive alla prima dose, ed alcuni nella prima ora. In questi casi l'apoplessia ipofisaria si è presentata come cefalea improvvisa, vomito, visione disturbata, oftalmoplegia, alterazione dello stato mentale e talvolta collasso cardiocircolatorio. In tali situazioni è richiesto un intervento medico immediato.

**Iperglicemia e diabete:** in uomini in trattamento con agonisti del GnRH sono stati segnalati iperglicemia e aumentato rischio di sviluppare diabete. L'iperglicemia può essere conseguenza dell'insorgenza di diabete mellito o del peggioramento del controllo glicemico in pazienti diabetici. Si controllino periodicamente il glucosio ematico e/o l'emoglobina glicosilata (HbA1c) in pazienti che assumono un agonista del GnRH e si tratti l'iperglicemia o il diabete in accordo alla corrente pratica clinica.

**Convulsioni:** Sono stati osservati casi post-marketing di convulsioni in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato, con o senza una storia di fattori predisponenti. Le convulsioni devono essere trattate in accordo alla corrente pratica clinica.

**Ipertensione endocranica idiopatica:** nei pazienti che hanno assunto leuprorelina sono stati segnalati casi di ipertensione endocranica idiopatica (*pseudotumor cerebri*). È necessario avvertire i pazienti in merito ai segni e ai sintomi di ipertensione endocranica idiopatica, inclusa cefalea severa o ricorrente, disturbi della visione e tinnito. In caso di ipertensione endocranica idiopatica, deve essere valutata l'opportunità di sospendere la somministrazione di leuprorelina.

**Altri eventi:** Con gli agonisti del GnRH sono stati segnalati casi di ostruzione ureterale e compressione del midollo spinale, che possono contribuire alla paralisi con o senza complicazioni fatali. Qualora insorgano compressione del midollo spinale o compromissione renale, deve essere effettuato il trattamento standard previsto per tali complicanze.

I pazienti con metastasi vertebrali e/o cerebrali così come i pazienti con ostruzione delle vie urinarie devono essere monitorati attentamente nel corso delle prime settimane di trattamento.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi farmacocinetici d'interazione tra ELIGARD 45 mg e altri farmaci. Non ci sono segnalazioni di interazioni tra la leuprorelina acetato e altri farmaci.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, l'uso concomitante di Eligard 45 mg con prodotti medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con prodotti capaci di indurre Torsione di punta, come i medicinali antiaritmici di Classe IA (ad es. chinidina, disopiramide) o III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc. deve essere attentamente valutata (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Non pertinente in quanto ELIGARD 45 mg è controindicato nelle donne.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di ELIGARD 45 mg sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

La capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari possono essere alterati da spossatezza, capogiri e disturbi visivi che rientrano tra i possibili effetti indesiderati del trattamento o causati dalla patologia di base.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse osservate durante il trattamento con ELIGARD 45 mg sono dovute principalmente all'azione farmacologica specifica della leuprorelina acetato, cioè all'aumento e alla diminuzione di taluni livelli ormonali. Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono: vampate di calore,

nausea, malessere, affaticamento e irritazione locale transitoria nella sede di iniezione. Vampate di calore in forma lieve o moderata si verificano approssimativamente nel 58% dei pazienti.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

Nel corso di studi clinici, in pazienti con carcinoma prostatico in stadio avanzato e trattati con ELIGARD 45 mg, sono stati osservati gli eventi avversi di cui sotto, classificati, in base alla frequenza, come molto comuni ( $\geq 1/10$ ), comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Tabella 1. Effetti indesiderati negli studi clinici con ELIGARD</b>	
<b>Infezioni e infestazioni</b> comuni non comuni	rinofaringiti infezioni delle vie urinarie, infezioni cutanee locali
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> non comuni	aggravamento del diabete mellito
<b>Disturbi psichiatrici</b> non comuni	sogni anomali, depressione, calo della libido
<b>Patologie del sistema nervoso</b> non comuni  rari non nota	capogiri, cefalea, ipoestesia, insonnia, disturbi del gusto, disturbi dell'olfatto, vertigini movimenti involontari anomali ipertensione endocranica idiopatica ( <i>pseudotumor cerebri</i> ) (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie cardiache</b> non nota	prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
<b>Patologie vascolari</b> molto comuni non comuni rari	vampate di calore ipertensione, ipotensione sincope e collasso
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> non comuni non nota	rinorrea, dispnea malattia polmonare interstiziale
<b>Patologie gastrointestinali</b> comuni non comuni  rari	nausea, diarrea, gastroenterite/colite stipsi, secchezza della bocca, dispepsia, vomito flatulenza, eruttazione
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> molto comuni comuni non comuni rari	ecchimosi, eritema prurito, sudorazione notturna sudorazione fredda, aumento della sudorazione alopecia, eruzioni cutanee
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> comuni non comuni	artralgia, dolore agli arti, mialgia, rigidità, debolezza mal di schiena, crampi muscolari

<b>Patologie renali e urinarie</b> comuni  non comuni	riduzione della frequenza di minzione, difficoltà alla minzione, disuria, nicturia, oliguria spasmi vescicali, ematuria, aumento della frequenza urinaria, ritenzione urinaria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> comuni  non comuni rari	tensione mammaria, atrofia testicolare, dolore testicolare, infertilità, ipertrofia mammaria, disfunzione erettile, dimensione del pene ridotta, ginecomastia, impotenza, disturbi testicolari dolore mammario
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> molto comuni  comuni  non comuni  raro molto raro	affaticamento, bruciore nella sede d'iniezione, parestesia nella sede d'iniezione malessere, dolore nella sede di iniezione, ecchimosi nella sede d'iniezione, sensazione di puntura nella sede d'iniezione prurito nella sede d'iniezione, indurimento nella sede d'iniezione, letargia, dolore, febbre ulcerazione nella sede d'iniezione necrosi nella sede d'iniezione
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> comuni	alterazioni ematologiche, anemia
<b>Esami diagnostici</b> comuni  non comuni	aumento dei livelli ematici della creatinina-fosfochinasi, prolungamento del tempo di coagulazione aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, aumento dei livelli ematici dei trigliceridi, prolungamento del tempo di protrombina, aumento ponderale

Altri eventi avversi segnalati in generale a seguito del trattamento con la leuprorelina acetato comprendono edema periferico, embolia polmonare, palpitazioni, mialgia, debolezza muscolare, alterazione della sensibilità cutanea, brividi, eruzioni cutanee, amnesia, disturbi visivi. E' stata osservata atrofia muscolare con l'uso a lungo termine di medicinali appartenenti a questa classe. Raramente, dopo la somministrazione di agonisti del GnRH sia a breve sia a lunga durata d'azione, è stato segnalato infarto di un preesistente adenoma ipofisario. Ci sono state rare segnalazioni di trombocitopenia e leucopenia. Sono state segnalate variazioni della tolleranza al glucosio.

Sono state segnalate convulsioni dopo la somministrazione di analoghi degli agonisti del GnRH (vedere paragrafo 4.4).

Gli eventi avversi locali osservati dopo l'iniezione di ELIGARD 45 mg sono tipici di quelli frequentemente associati a farmaci iniettati per via sottocutanea di natura simile.

Generalmente, tali eventi avversi localizzati segnalati in seguito a iniezione sottocutanea si presentano in forma lieve e vengono descritti come effetti di breve durata.

Sono state raramente segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi dopo la somministrazione di analoghi degli agonisti del GnRH.

#### Variazioni della densità ossea

Nella letteratura medica è stata segnalata una riduzione della densità ossea in uomini sottoposti a orchiectomia o trattati con un agonista del GnRH. Si può prevedere che lunghi periodi di trattamento

con la leuprorelina acetato possano provocare segni crescenti di osteoporosi. Riguardo l'aumento del rischio di fratture dovute all'osteoporosi vedere paragrafo 4.4.

#### Esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia

Il trattamento con la leuprorelina acetato può determinare un'esacerbazione dei segni e dei sintomi della patologia nel corso delle prime settimane di trattamento. In caso di aggravamento di condizioni quali le metastasi vertebrali e/o l'ostruzione delle vie urinarie o l'ematuria, possono verificarsi disturbi neurologici quali debolezza e/o parestesia degli arti inferiori o peggioramento dei sintomi urinari.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Un sovradosaggio intenzionale di ELIGARD 45 mg è improbabile e non vi sono presupposti per l'abuso del farmaco. Non ci sono state segnalazioni di abuso o di sovradosaggio verificatesi con la leuprorelina acetato nella pratica clinica, ma nel caso si verifici una esposizione eccessiva, sono raccomandati il monitoraggio e il trattamento sintomatico di supporto del paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analoghi dell'ormone liberatore delle gonadotropine

Codice ATC: L02A E02.

La leuprorelina acetato è un nonapeptide di sintesi, agonista dell'ormone liberatore delle gonadotropine (GnRH) presente fisiologicamente che, somministrato con continuità, inibisce la secrezione delle gonadotropine pituarie e sopprime la steroidogenesi testicolare nei maschi. Questo effetto è reversibile alla sospensione della terapia con il farmaco. Tuttavia, l'agonista ha una potenza superiore a quella dell'ormone naturale e il tempo di recupero dei livelli di testosterone può variare da paziente a paziente.

La somministrazione di leuprorelina acetato determina un aumento iniziale dei livelli circolanti dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolostimolante (FSH), con conseguente aumento transitorio dei livelli di steroidi gonadici, testosterone e diidrotestosterone nei maschi. La somministrazione continua di leuprorelina acetato determina una diminuzione dei livelli degli ormoni LH e FSH. Nei maschi, i livelli di testosterone scendono al di sotto del livello di castrazione ( $\leq 50$  ng/dl). Tali diminuzioni si verificano entro 3-4 settimane dall'inizio del trattamento. I livelli medi di testosterone a sei mesi sono  $10,4 (\pm 0,53)$  ng/dl comparabili ai livelli in seguito a orchietomia bilaterale. Tutti i pazienti, tranne uno, che hanno ricevuto la dose totale di 45 mg di leuprorelina acetato nello studio clinico principale hanno raggiunto i livelli di castrazione a 4 settimane. Nella grande maggioranza dei pazienti i livelli di testosterone riscontrati erano sotto i 20 ng/dl, benché il reale beneficio di valori così bassi non sia ancora stato stabilito. I valori di PSA sono diminuiti del 97% in sei mesi.

Studi a lungo termine hanno dimostrato che il proseguimento della terapia consente di mantenere i livelli di testosterone al di sotto del livello di castrazione fino a sette anni, e presumibilmente a tempo indeterminato.

Le dimensioni del tumore non sono state misurate direttamente nel corso di studi clinici, ma c'è stata una risposta positiva indiretta dimostrata da una riduzione del 97% del PSA medio con ELIGARD 45 mg.

In uno studio clinico randomizzato di Fase III condotto su 970 pazienti con tumore della prostata localmente avanzato (nella maggior parte pazienti T2c-T4, con alcuni pazienti da T1c a T2b che presentavano coinvolgimento patologico dei linfonodi regionali) dei quali 483 erano stati assegnati al trattamento di soppressione androgenica a breve termine (6 mesi) in combinazione con radioterapia e 487 a terapia a lungo termine (3 anni), un'analisi di non inferiorità ha comparato i trattamenti ormonali adiuvante e concomitante con agonista GnRH (triptorelina o goserelina) a breve termine e a lungo termine. La mortalità complessiva a 5 anni è stata pari al 19,0% e 15,2% rispettivamente nei gruppi a breve e lungo termine. L'Hazard Ratio osservato pari a 1,42, con un limite superiore del CI 95,71% ad una coda pari a 1,79 e un CI 95,71% a due code pari a 1,09; 1,85 ( $p=0,65$  per la non inferiorità), ha dimostrato che la combinazione della radioterapia sommata a 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica porta ad una sopravvivenza inferiore se comparata alla radioterapia sommata a tre anni di terapia di deprivazione androgenica. La sopravvivenza complessiva a 5 anni con trattamento a lungo e a breve termine è stata pari a 84,8% e 81,0% rispettivamente. La qualità di vita globale, utilizzando il QLQ-C30 non ha differito significativamente tra i due gruppi ( $P=0,37$ ). I risultati sono stati largamente influenzati dalla popolazione di pazienti con tumori localmente avanzati.

L'evidenza per l'indicazione di cancro alla prostata ad alto rischio localizzato, si basa su studi pubblicati di radioterapia combinata con analoghi del GnRH, compresa la leuprorelina acetato. Sono stati analizzati i dati clinici di cinque studi pubblicati (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, e D'Amico et al., JAMA, 2004), i cui risultati hanno tutti dimostrato il beneficio della combinazione dell'analogo GnRH con la radioterapia. Dagli studi pubblicati non è possibile definire una chiara differenziazione delle rispettive popolazioni in studio per quanto riguarda le indicazioni di cancro della prostata localmente avanzato e cancro della prostata localizzato ad alto rischio.

Dati clinici hanno dimostrato che la radioterapia seguita da 3 anni di terapia di deprivazione androgenica è preferibile alla radioterapia seguita da 6 mesi di terapia di deprivazione androgenica. Nelle linee-guida mediche la durata della terapia di deprivazione androgenica per pazienti T3-T4 che ricevono radioterapia è pari a 2-3 anni.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Absorbimento:** nei pazienti con carcinoma della prostata in stadio avanzato, le concentrazioni sieriche medie di leuprorelina in seguito all'iniezione iniziale salgono a 82 ng/ml a 4,4 ore ( $C_{max}$ ) dopo l'iniezione. Successivamente all'aumento iniziale evidenziato dopo ciascuna iniezione (la fase di plateau tra il 3° e il 168° giorno dopo ciascuna dose), le concentrazioni sieriche si mantengono relativamente costanti (0,2-2 ng/ml). Non vi è evidenza di accumulo con dosi ripetute.

**Distribuzione:** il volume medio di distribuzione della leuprorelina allo steady state, successivamente alla somministrazione in bolo per via endovenosa a volontari sani di sesso maschile, era pari a 27 litri. *In vitro* il legame con le proteine plasmatiche umane variava dal 43% al 49%.

**Eliminazione:** la somministrazione nei volontari sani di sesso maschile di 1 mg di leuprorelina acetato somministrato in bolo per via endovenosa ha evidenziato una clearance sistemica media di 8,34 l/h, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 3 ore sulla base di un modello a due compartimenti.

Non sono stati condotti studi di escrezione con ELIGARD 45 mg.

Non sono stati condotti studi sul metabolismo del farmaco con ELIGARD 45 mg.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici con leuprorelina acetato hanno evidenziato, in entrambi i sessi, effetti sul sistema riproduttivo, che erano attesi sulla base delle note proprietà farmacologiche. Questi effetti hanno mostrato di essere reversibili dopo l'interruzione del trattamento e un appropriato periodo di rigenerazione.

La leuprorelina acetato non ha evidenziato teratogenicità. Nel coniglio è stata osservata embriotossicità/letalità, in linea con gli effetti farmacologici della leuprorelina acetato sul sistema riproduttivo.

Studi di carcinogenesi sono stati eseguiti nel ratto e nel topo per un periodo di 24 mesi.

Nel ratto, è stato osservato un aumento dose-dipendente di apoplezie ipofisarie dopo somministrazione sottocutanea alle dosi da 0,6 a 4 mg/kg/die. Tale effetto non è stato osservato nel topo.

La leuprorelina acetato e la specialità correlata ELIGARD 7,5 mg impianto per un mese, non hanno mostrato effetti mutageni in una serie di test *in vitro* e *in vivo*.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Solvente (siringa A)

- Copolimero degli acidi DL-lattico e glicolico (85:15)

- N-metilpirrolidone

Polvere (siringa B)

-nessuno

### 6.2 Incompatibilità

La leuprorelina presente nella siringa B deve essere miscelata soltanto con il solvente della siringa A e non deve essere miscelata con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Una volta che il medicinale è stato tolto dal frigorifero, può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) fino a quattro settimane.

Dopo la prima apertura della vaschetta, la polvere e il solvente per soluzione iniettabile vanno immediatamente ricostituiti e somministrati al paziente.

Una volta ricostituito: utilizzare immediatamente, poiché la viscosità della soluzione aumenta nel tempo.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.

Prima dell'iniezione questo medicinale deve essere portato a temperatura ambiente. Togliere dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso. Una volta fuori dal frigorifero questo medicinale può essere conservato nella confezione originale a temperatura ambiente (inferiore ai 25°C) fino a quattro settimane.

## 6.7 Natura e contenuto del contenitore

Un sistema di siringhe precollegate che consiste di:

- una siringa preriempita in copolimero di olefine cicliche contenente la polvere (Siringa B)
- una siringa preriempita in polipropilene contenente il solvente (Siringa A)
- un connettore con un pulsante per allineare la Siringa A con la Siringa B.

La siringa A ha uno stantuffo con una punta di gomma termoplastica. La punta dello stantuffo della Siringa B è di gomma clorbutilica.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- Una confezione contenente una vaschetta termoformata e un ago sterile da 18 gauge in una scatola di cartone. La vaschetta contiene un sistema a siringa precollegata e una bustina di essiccante.
- Una confezione multipla contenente kit di 2 sistemi a siringa precollegata

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

**Le informazioni seguenti sono destinate ai soli operatori sanitari:**

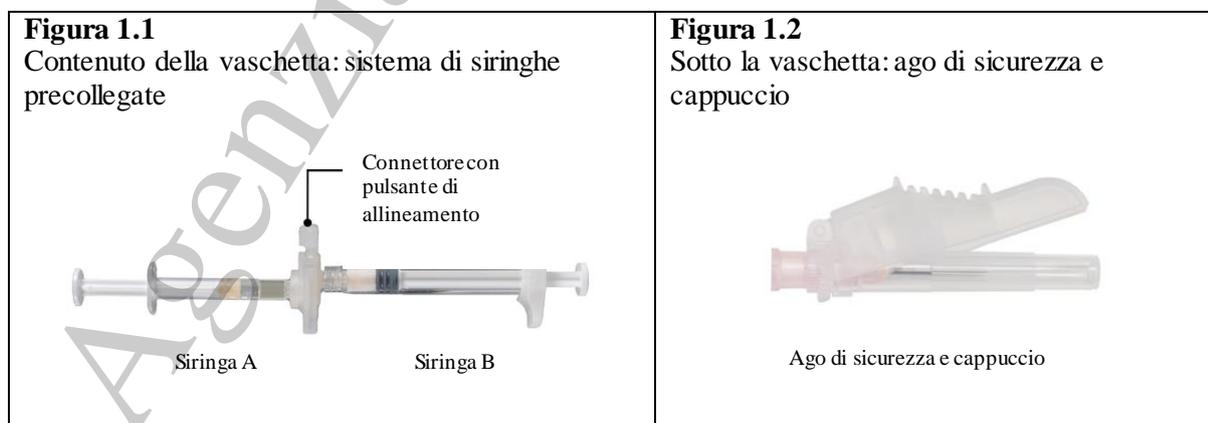
**Portare il medicinale a temperatura ambiente togliendolo dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'uso.**

**In primo luogo preparare il paziente per l'iniezione, quindi preparare il medicinale seguendo le istruzioni sottostanti. Se il medicinale non viene preparato usando la tecnica adeguata, non deve essere somministrato, poiché, a causa di una non corretta ricostituzione del medicinale può verificarsi una mancata efficacia clinica.**

### Fase 1

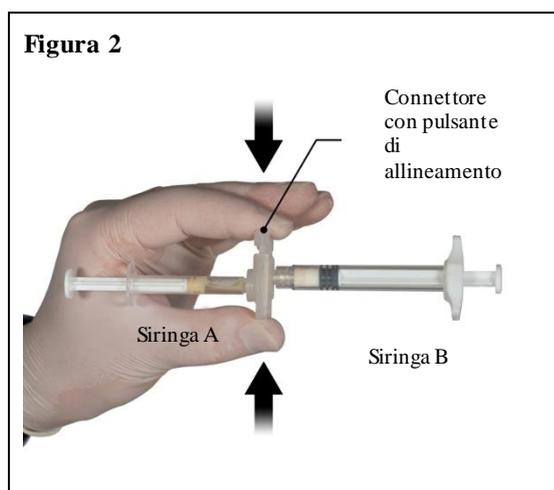
Su un piano di lavoro pulito, aprire la vaschetta strappando il foglio a partire dagli angoli per rimuovere il contenuto. Eliminare il sacchetto di essiccante.

Rimuovere il sistema di siringhe precollegate (Figura 1.1) dalla vaschetta. Aprire la confezione dell'ago di sicurezza (Figura 1.2) staccando la linguetta di carta. Nota: la Siringa A e la Siringa B non devono essere ancora allineate.



## Fase 2

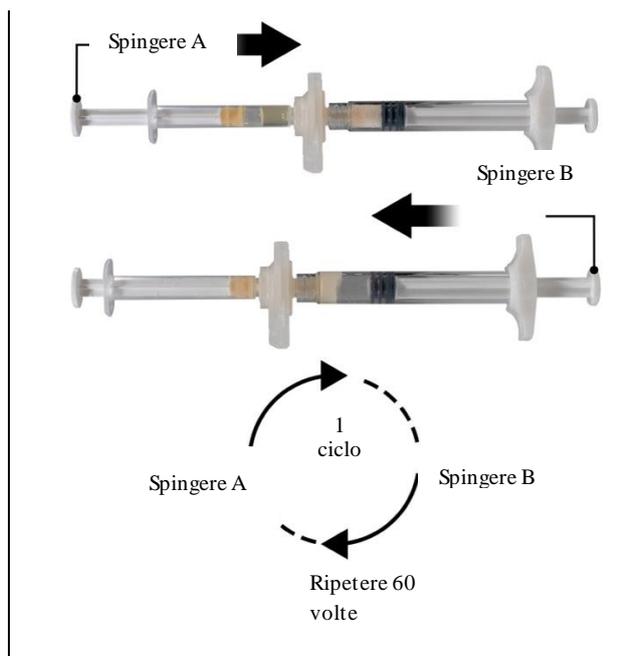
Prendere il pulsante di allineamento sul connettore con l'indice e il pollice e premere (Figura 2) finché non si sente uno schiocco. Le due siringhe saranno allineate. Non è richiesto alcun orientamento particolare del sistema di siringhe precollegate per attivare il connettore. Non piegare il sistema di siringhe (si tenga presente che ciò potrebbe causare perdite poiché si potrebbero svitare parzialmente le siringhe).



## Fase 3

Tenendo le siringhe in posizione orizzontale, trasferire il contenuto liquido della Siringa A nella polvere di leuprorelina acetato contenuta nella Siringa B. Miscelare accuratamente il prodotto per 60 cicli spingendo delicatamente il contenuto di entrambe le siringhe avanti e indietro tra le due siringhe (un ciclo è una spinta dello stantuffo della Siringa A e una spinta dello stantuffo della Siringa B) in posizione orizzontale per ottenere una soluzione omogenea viscosa (Figura 3). Non piegare il sistema di siringhe (si tenga presente che ciò potrebbe causare perdite poiché potrebbe svitare parzialmente le siringhe).

**Figure 3**



**Quando ben miscelata, la soluzione viscosa apparirà con un colore descritto nell'intervallo da incolore a bianco a marrone chiaro (può presentare sfumature da bianco a giallo chiaro).**

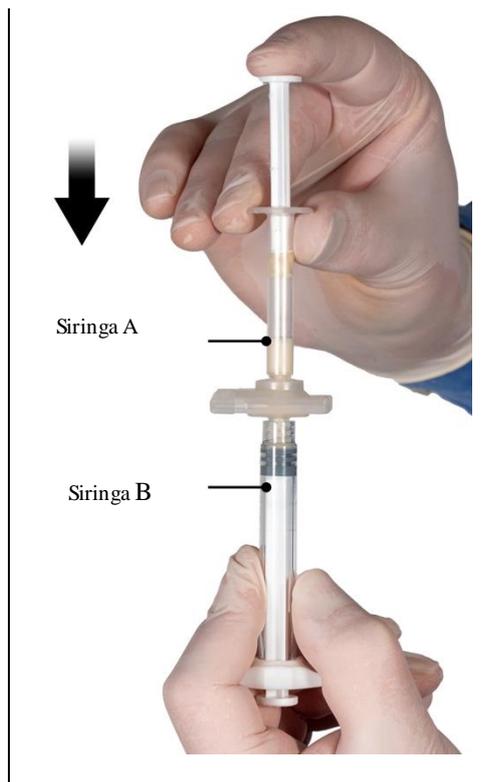
**Importante: Dopo la miscelazione, procedere immediatamente con le fasi successive poiché il prodotto diventa più viscoso col tempo. Non refrigerare il prodotto dopo che è stato miscelato.**

Attenzione: il prodotto deve essere miscelato come descritto; l'agitazione NON porterà ad un'adeguata miscelazione del prodotto.

#### **Fase 4**

Dopo aver miscelato, tenere le siringhe in posizione verticale, con la Siringa B in basso. Le siringhe devono restare unite fermamente. Trasferire la totalità del prodotto miscelato nella Siringa B (siringa grande) premendo lo stantuffo della Siringa A ed estraendo leggermente lo stantuffo della Siringa B (Figura 4).

**Figura 4**



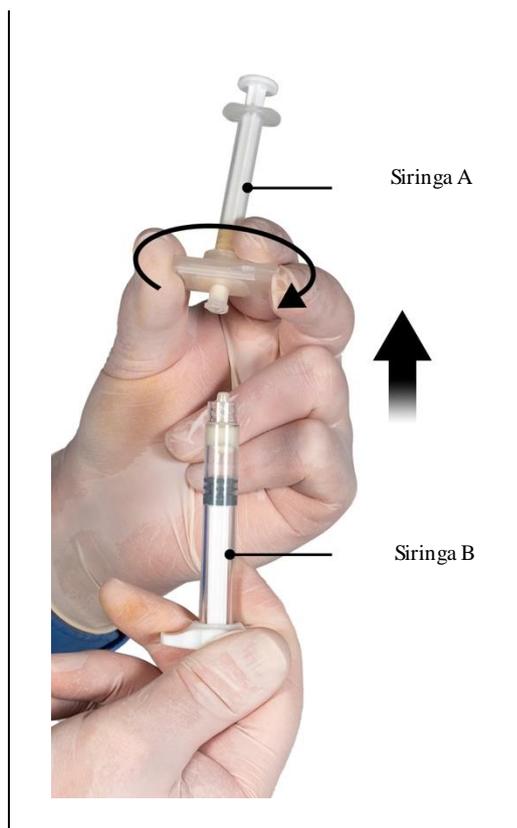
#### **Fase 5**

Assicurandosi che lo stantuffo della Siringa A sia completamente premuto verso il basso, tenere il connettore e svitarlo dalla Siringa B. La Siringa A rimarrà fissata al connettore (Figura 5). Assicurarsi che il prodotto non fuoriesca, poiché in tal caso l'ago non potrà essere inserito saldamente.

Attenzione: nella formulazione possono restare piccole bolle d'aria o una bolla grande – questo è accettabile.

**Evitare di eliminare le bolle d'aria dalla Siringa B in questa fase, poiché il prodotto potrebbe andare perduto!**

**Figura 5**



#### Fase 6

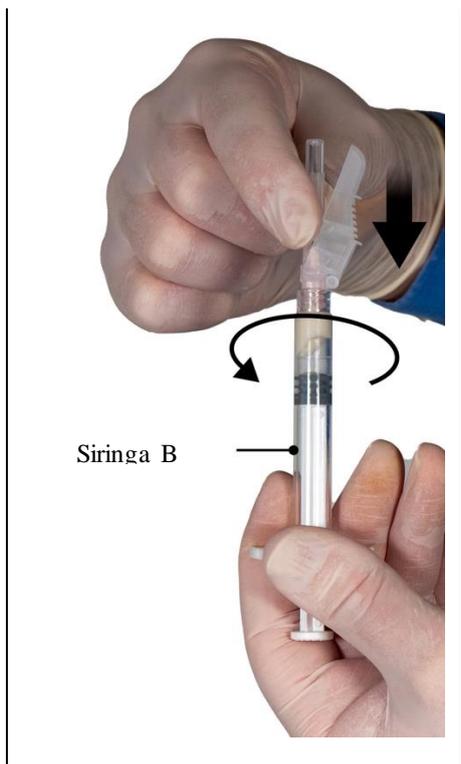
- Mantenere la Siringa B in posizione verticale e trattenere lo stantuffo bianco, in modo da non far uscire il prodotto.
- Assicurare l'ago di sicurezza sulla Siringa B mantenendo ferma la siringa e ruotando delicatamente l'ago in senso orario di circa tre quarti, fino a quando non sarà fissato (Figura 6).

**Non forzare**, in quanto potrebbero formarsi delle incrinature nella base dell'ago, con conseguente fuoriuscita del prodotto durante l'iniezione. La protezione di sicurezza può anche essere danneggiata se l'ago viene avvitato con troppa forza.

Non utilizzare il prodotto se la base dell'ago sembra danneggiata, presenta perdite o incrinature. Non sostituire l'ago danneggiato e non iniettare il prodotto. Smaltire immediatamente l'intero prodotto in maniera sicura.

Se la base dell'ago risulta danneggiata, utilizzare una nuova confezione.

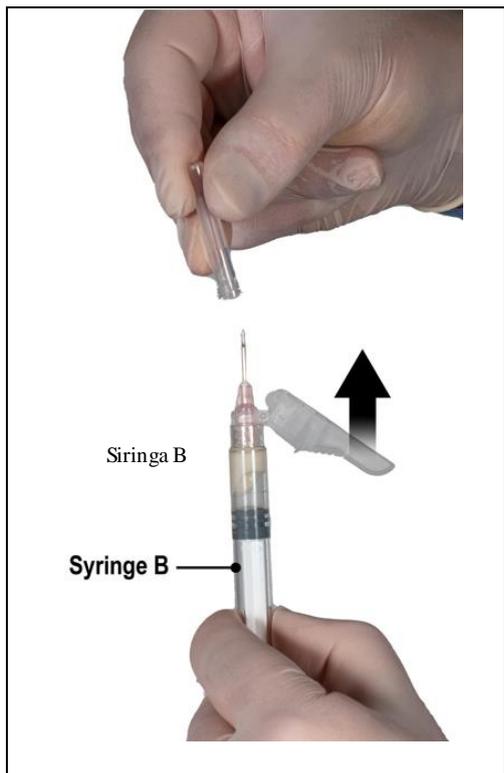
Figura 6



**Fase 7:** Allontanare la protezione di sicurezza dall'ago e togliere il cappuccio protettivo prima della somministrazione (Figura 7).

**Importante:** non manipolate il meccanismo dell'ago di sicurezza prima della somministrazione. Se il mozzo dell'ago sembra danneggiato o perde, il prodotto NON deve essere utilizzato. L'ago danneggiato NON deve essere sostituito e il prodotto NON deve essere iniettato. In caso di danneggiamento del mozzo dell'ago, utilizzare un altro kit ELIGARD.

**Figura 7**



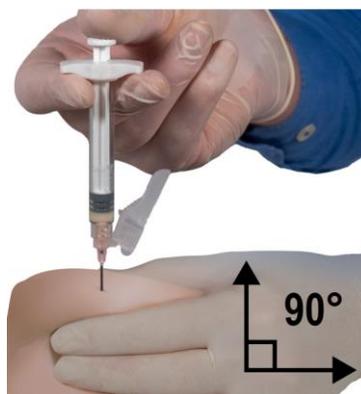
### Fase 8

Prima della somministrazione, eliminare le bolle d'aria grandi dalla Siringa B. Somministrare il prodotto per via sottocutanea, mantenendo la protezione di sicurezza lontana dall'ago

Procedura di somministrazione:

- Selezionare un sito di iniezione sull'addome, sulla parte superiore dei glutei o in un altro punto con quantità adeguate di tessuto sottocutaneo che non presenti eccessiva pigmentazione, noduli, lesioni o peli e non sia stato utilizzato di recente.
- Pulire l'area del sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcol (non incluso).
- Usando il pollice e l'indice, prendere e sollevare l'area della pelle intorno al sito di iniezione.
- Usando la mano dominante, inserire rapidamente l'ago con un angolo di  $90^\circ$  rispetto alla superficie della pelle. La profondità di penetrazione dipenderà dalla quantità e dalla pienezza del tessuto sottocutaneo e dalla lunghezza dell'ago. Dopo aver inserito l'ago, rilasciare la pelle.
- Iniettare il farmaco esercitando una pressione lenta e costante e premere lo stantuffo fino a svuotare la siringa. Assicurarsi di iniettare l'intera quantità di prodotto della Siringa B prima di rimuovere l'ago.
- Ritirare rapidamente l'ago con lo stesso angolo di  $90^\circ$  utilizzato per l'inserimento, mantenendo la pressione sullo stantuffo.

**Figura 8**



### Fase 9

Dopo l'iniezione, bloccare la protezione di sicurezza con uno dei metodi di attivazione descritti di seguito.

## 5. Chiusura su una superficie piana

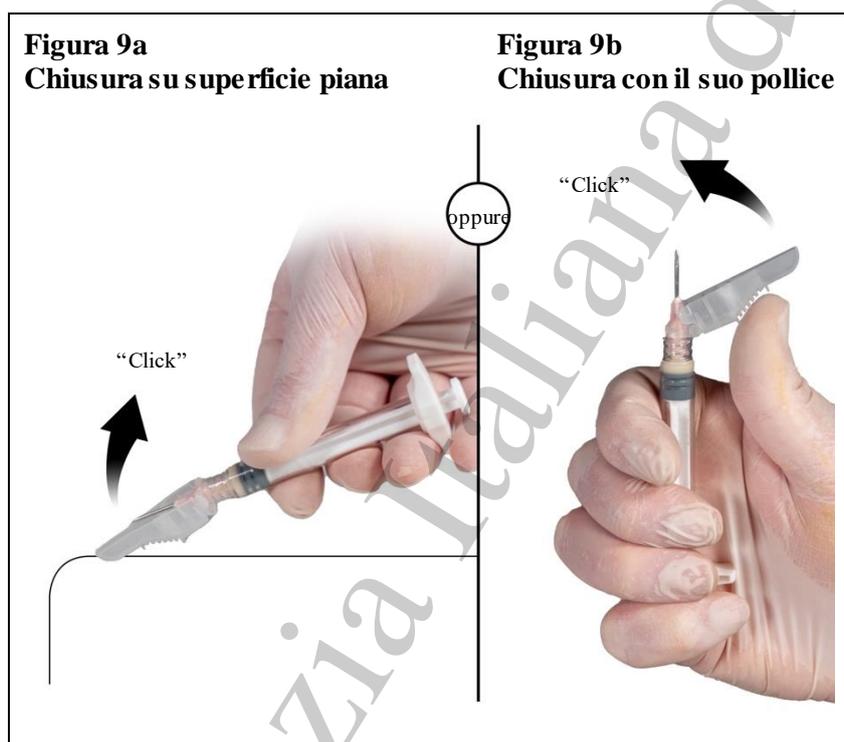
Premere la protezione di sicurezza, facendo leva verso il basso, su di una superficie piana (Figura 9a) per coprire l'ago e bloccare la protezione.

Verificare la posizione di blocco facendo attenzione ad un segnale ("click") che può essere sia udito che sentito con le dita. La protezione, quando sarà bloccata, coprirà completamente la punta dell'ago.

## 6. Chiusura con il suo pollice

Ponga il suo pollice sulla protezione di sicurezza (figura 9b), coprire la punta dell'ago e bloccare la protezione.

Verificare che la posizione della protezione sia bloccata facendo attenzione ad un segnale ("click") che può essere sia udito che sentito con le dita. La protezione, quando sarà bloccata, coprirà completamente la punta dell'ago.



Una volta che la protezione dell'ago è bloccata, eliminare immediatamente l'ago e la siringa nell'ideale contenitore per materiali taglienti.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.  
Via Matteo Civitali, 1  
I-20148 Milano  
Italia

**8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

036967091 - "45 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile" - 1 kit con 1 siringa preriempita polvere + 1 siringa preriempita solvente con connettore luer lock

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione - Confezione in vaschetta: 23 febbraio 2009

Data del rinnovo più recente: 11 dicembre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco