

Carsten-Henning Ohlmann, Marco Gross-Langenhoff

Эффективность и переносимость лейпрорелина ацетата (Элигард) в повседневной клинической практике в Германии

Обобщенные данные двух проспективных неинтервенционных исследований 3- и 6-месячной депо-формы препарата у пациентов с распространенным раком предстательной железы

В Германии рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенной онкопатологией у мужчин (26%). В 2016 г. частота новых случаев заболевания составила 66 900 [1]. В рейтинге причин смертности от злокачественных новообразований среди мужского населения РПЖ занимает третье место (10%) [1].

Поскольку РПЖ является гормонозависимым заболеванием [2-4], андрогенная депривационная терапия (АДТ), направленная на снижение уровня циркулирующего тестостерона, является стандартной опцией в лечении распространенного гормончувствительного рака и также применяется при развитии кастрационной резистентности [5, 6]. Медикаментозная кастрация также используется у пациентов с более ранними стадиями РПЖ и у больных с биохимическим рецидивом (повышение уровня простатспецифического антигена [ПСА]) после радикальной простатэктомии или лучевой терапии. АДТ может назначаться как монотерапия, а также в составе мультимодального лечения [5, 6].

В качестве препаратов, вызывающих андрогенную депривацию, используют депо-формы агонистов лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), такие как лейпрорелина ацетат, бусерелина ацетат, гозерелина ацетат или трипторелина ацетат [5, 6].

Синтетические аналоги ЛГРГ оказывают стимулирующее действие на ЛГРГ-рецепторы гипофиза, что индуцирует секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В свою очередь, ЛГ и ФСГ стимулируют выработку тестостерона в яичках, что может приводить к временному повышению уровня тестостерона (феномен всплески). Однако длительное воздействие агонистов ЛГРГ обуславливает реализацию механизма отрицательной обратной связи, снижение стимуляции экспрессии рецепторов ЛГРГ с последующим уменьшением выработки ЛГ, ФСГ и, как следствие, тестостерона. В течение 2-4 недель после начала лечения у большинства пациентов концентрация тестостерона в крови снижается до уровня кастрационных значений (традиционно определяется как <50 нг/дл, хотя в последнее время этот показатель пересмотрен и составляет <20 нг/дл), что соответствует уровню этого гормона после двусторонней орхиэктомии [5, 6].

Изначально разработанные формы препаратов агонистов ЛГРГ были предназначены для ежедневного подкожного введения. В последующем появились 1-, 2-, 3-, 4-, 6- и 12-месячные депо-формы для подкожного введения. Препарат Элигард («Астеллас») представляет собой депо-форму, содержащую активный компонент лейпрорелина ацетат в комбинации с био-разлагаемым полимерным матриксом (система доставки Атригель). Депо-формы препарата, показанные для введения 1 раз в месяц (7,5 мг), каждые 3 мес (22,5 мг) и 6 мес (45 мг) были одобрены для применения в Германии в 2003, 2004 и 2006 году соответственно. По результатам клинических испытаний, применение всех трех форм препарата сопровождалось значимым снижением уровня тестостерона и ПСА, а также характеризовалось хорошей переносимостью [7-9]. Однако клинические испытания часто ограничены определенной категорией пациентов в связи со строгими критериями включения и исключения, поэтому существует потребность в «реальных» данных, полученных в условиях обычной клинической практики. С этой целью были обобщены данные двух неинтервенционных исследований, оценивающих эффективность и переносимость 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата среди обширной гетерогенной популяции пациентов в Германии.

Всего в это исследование было включено 1906 больных, что делает его самым крупным из всех, в которых сообщалось об эффективности и безопасности лейпрорелина ацетата.

Методы

Дизайн исследования и пациенты

В данной статье представлены результаты двух проспективных открытых неинтервенционных исследований, проведенных в Германии с января 2007 года по декабрь 2009 года. Пациенты получали лейпрорелина ацетат либо один раз в 3 мес (n=633), либо один раз в 6 мес (n=1273)

на протяжении одного года. В исследование были включены мужчины (в возрасте старше 18 лет) с распространенным гормончувствительным РПЖ, которым было показано проведение АДТ. При этом не было строгих критериев исключения, а также каких-либо ограничений касательно момента установления диагноза, степени злокачественности или стадии опухоли. Пациенты получали или 3-месячные (22,5 мг), или 6-месячные (45 мг) депо-формы лейпрорелина ацетата (Элигард) и находились под наблюдением в течение 12 месяцев. Доза препарата и кратность введения (1 раз каждые 3 мес [22,5 мг] или 1 раз каждые 6 мес [45 мг]) были единственным существенным различием между двумя исследованиями. Установление диагноза и назначение лечения, а именно выбор АДТ, формы препарата, дополнительных лекарственных средств, проводилось по усмотрению лечащего врача. Проведение данных исследований было одобрено Этическим комитетом Баден-Вюртемберга (Германия). Перед началом проведения исследования все участники подписали письменное информированное согласие.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой для оценки эффективности лечения был уровень ПСА в сыворотке крови по прошествии 12 месяцев. Общий уровень ПСА определяли перед началом терапии, каждые 3 мес (22,5 мг) или 6 мес (45 мг) на протяжении года. Нежелательные явления фиксировали при каждом визите в клинику и оценивали в соответствии с классификацией MedDRA (версия 14.1). Лечащий врач также оценивал простоту (удобство) использования и выраженность реакций в месте введения препарата.

Результаты

Характеристика пациентов

Для проведения исследования были собраны данные о 1906 пациентах. Из них 633 получали 3-месячную депо-форму лейпрорелина ацетата и 1273 – 6-месячную. Исходные характеристики участников исследования представлены в табл. 1.

Средний возраст больных составил 75 лет, среднее время, прошедшее с момента постановки диагноза, – 11,2 месяца. При этом 46,1% (n=879) участников исследования диагноз РПЖ установлен ≤12 мес назад, а у 19,6% (n=374) больных с момента установления диагноза прошло более 4 лет. На момент включения в исследование костные метастазы диагностированы у 8% пациентов, отдаленные – у 1,3%, и у 2% участников отмечено метастазирование в лимфоузлы (неполная информация о стадии и локализации опухоли в различные временные точки объясняет разницу в количестве пациентов, получавших лечение по поводу отдаленных метастазов и метастазов в регионарные лимфатические узлы). Согласно медицинской документации, у 58,5% исследуемых отмечены сопутствующие

заболевания, преимущественно патология сердечно-сосудистой системы (71,5% больных). В общей сложности 49,7% всех пациентов получали сопутствующее лечение.

Согласно анализу структуры предшествующего лечения, 43,2% (n=824) пациентов ранее получали гормональную терапию по поводу данного заболевания (см. табл. 1). Не было выявлено клинически значимых различий в структуре коморбидной патологии, стадии или степени злокачественности опухоли между ранее не лечеными пациентами, больными, получавшими до момента включения в исследование лейпрорелина ацетат, и теми, кто получал другие препараты агонистов ЛГРГ.

Показания к назначению депо-форм лейпрорелина ацетата

Основным показанием к назначению терапии лейпрорелина ацетатом было наличие у пациента местно распространенного РПЖ (42,1%). Другими причинами были следующие: отсутствие показаний к проведению радикальной простатэктомии, лучевой терапии или отказ пациента от других методов лечения (28,2%); увеличение уровня ПСА после проведения радикальной простатэктомии (13,5%) или лучевой терапии (8,1%); наличие отдаленных метастазов (12,9%) или метастазирование в лимфоузлы (5,6%) (неполнота записей о стадии и локализации опухоли в различные временные точки объясняет разницу в количестве пациентов, получавших лечение по поводу отдаленных метастазов и метастазов в регионарные лимфатические узлы).

У 58,4% пациентов лейпрорелина ацетат назначали в качестве монотерапии, при этом 34,3% больных получали данный препарат в сочетании с антиандрогенами (бикалутамид – 14,7%, флутамид – 12,2%; ципротерона ацетат – 4,7%), золедроновой кислотой (8%) или химиотерапевтическими средствами (эстрамустин – 0,7%, доцетаксел – 0,4%). У 7,3% пациентов данные о наличии сочетанной терапии отсутствовали.

В целом 6,8% (n=129) пациентов не закончили 12-месячный курс лечения. Из них 28 больных умерли, 22 были из-под наблюдения, у 15 был отмечен несущественный терапевтический эффект и 4 прекратили лечение по причине нежелательных явлений.

Эффективность

Полная информация касательно уровня ПСА была доступна для 1698 пациентов. В табл. 2 представлены средние значения и медиана концентрации ПСА до начала терапии и на протяжении 12 мес при приеме 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата. Несовпадение между показателями среднего значения и медианы свидетельствует о значительной вариабельности данных. При этом более точным является значение медианы, на основании которого и был проведен последующий анализ.

Через 12 мес лечения лейпрорелина ацетатом медиана уровня ПСА снизилась

Продолжение на стр. 6.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов	
Показатель	Значение
Возраст (лет), медиана (диапазон)	75,0 (70,0-79,0)
Время с момента установления диагноза (мес), медиана (диапазон)	11,2 (0,8-44,4)
Биопсия	
Количество точек, медиана (диапазон)	8,0 (6,0-0,0)
Количество положительных точек, медиана (диапазон)	4,0 (3,0-6,0)
Показатель по шкале Глисона, медиана (диапазон)	3,0 (3,0-4,0)
Сумма баллов по шкале Глисона, медиана (диапазон)	7,0 (6,0-8,0)
Предшествующее лечение, n (%):	
Не проводилось	697 (36,6)
Радикальная простатэктомия	351 (18,4)
Лучевая терапия	223 (11,7)
Другая гормональная терапия	688 (36,1)
Данные отсутствуют	176 (9,2)
Предшествующая гормональная терапия, n (%)	
Не проводилась	1051 (55,1)
Проводилась с назначением:	
Лейпрорелина ацетат (Элигард, «Астеллас»)	824 (43,2)
Лейпрорелина ацетат (тренантон)	253 (30,7)
Лейпрорелина ацетат (энантон)	215 (26,1)
Лейпрорелина ацетат (энантон)	25 (3,0)
Гозерелина ацетат (золадекс)	157 (19,1)
Бусерелина ацетат (профакт)	144 (17,5)
Другие препараты	32 (3,9)
Данные отсутствуют	15 (1,8)

Эффективность и переносимость лейпрорелина ацетата (Элигард) в повседневной клинической практике в Германии

Обобщенные данные двух проспективных неинтервенционных исследований 3- и 6-месячной депо-формы препарата у пациентов с распространенным раком предстательной железы

Продолжение. Начало на стр. 5.

на 96%: с 12,0 до 0,5 нг/мл (см. табл. 2). Результаты были сопоставимы у пациентов, получавших 3- и 6-месячные депо-формы препарата. Показательным является тот факт, что терапия лейпрорелина ацетатом сопровождалась снижением концентрации ПСА на 96% в сравнении с исходным значением как у ранее не получавших АДТ пациентов, так и у тех, кому агонисты ЛГРГ ранее назначались (рис.).

Безопасность и переносимость

В общей сложности у 8,8% (n=167) пациентов наблюдались нежелательные явления. Незначительные побочные реакции отметили 5,7% (n=109) участников исследования, среди которых наиболее часто встречались болезненность в месте инъекции (2,3%) и приливы (1,6%). В 1,3% случаев побочные эффекты были оценены клиницистами как определенно, вероятно или возможно связанные с приемом препарата. Серьезные нежелательные явления имели место у 3,0% (n=58) пациентов, включая 14 случаев смерти: вследствие полиорганной недостаточности (n=1); РПЖ, почечно-печеночной недостаточности и азотемии (n=1); РПЖ (n=5); анемии на фоне опухолевого процесса (n=1); из-за прогрессирования новообразования и легочной эмболии (n=1); карциномы поджелудочной железы (n=1); развития сердечной недостаточности

(n=1); цереброваскулярной катастрофы (n=2); неустановленной причины (n=1). Неблагоприятные явления со стороны сердечно-васкулярной системы включали цереброваскулярные события (n=6), сердечную недостаточность (n=5), коллапс (n=4), а также по одному случаю развития инсульта, ИБС, инфаркта миокарда и легочной эмболии. Другие серьезные неблагоприятные явления, выявленные более чем у одного участника, включали необходимость проведения радикальной простатэктомии или другого хирургического вмешательства, метастазирование РПЖ, приливы, опухолевую прогрессию. Лишь у одного пациента было зарегистрировано серьезное побочное явление с возможной причинной взаимосвязью с проводимой терапией (повышение уровня ПСА и метастазы в кости). Из общего количества участников исследования только 4 пациента преждевременно прекратили лечение из-за побочных явлений (сильные приливы, общая слабость, усталость, потливость и отечность в месте инъекции).

Мнение исследователей

Урологи отметили, что длительный интервал между инъекциями был основной причиной выбора назначения депо-формы лейпрорелина ацетата (77,8% случаев). Для пациентов преимуществами данной формы препарата были небольшой объем вводимой жидкости и короткая игла предварительно заполненного шприца (28,8 и 25,6%

соответственно). Согласно обобщенному анализу, 67,8% врачей отметили наличие предварительно заполненного шприца депо-формы лейпрорелина ацетата очень удобным/удобным. По мнению 91% урологов, локальная переносимость препарата была оценена как хорошая или отличная.

Обсуждение

В данном исследовании представлены результаты самого крупномасштабного на сегодняшний день анализа эффективности и безопасности применения депо-форм лейпрорелина ацетата (препарат Элигард) у пациентов с распространенным РПЖ в реальной клинической практике. В анализ вошли обобщенные данные двух неинтервенционных исследований с общим количеством участников 1906 пациентов, получавших лечение по поводу РПЖ в условиях обычной клинической практики. С момента появления депо-форм лейпрорелина ацетата были опубликованы результаты трех неинтервенционных исследований по оценке эффективности, переносимости и/или влияния на качество жизни агонистов ЛГРГ в условиях повседневной клинической практики: французское исследование ELIRE (3- и 6-месячные депо-формы препарата) [11], бельгийское MANTA (1- и 3-месячные депо-формы) [12] и немецкое наблюдательное исследование (6-месячная депо-форма) [10].

Результаты данного обобщенного анализа двух исследований (3- и 6- месячные депо-формы лейпрорелина ацетата) продемонстрировали значительное снижение (96%) медианных уровней ПСА через 12 мес после начала лечения. Клинические испытания, в которых были показаны эффективность и переносимость исследуемых форм препарата, отличались гомогенностью участвующих в них пациентов, поскольку были ограничены строгими критериями включения и исключения. Однако исследования, оценивающие эффективность и переносимость препарата в условиях обычной клинической практики, такие как это, включают гораздо более широкий контингент пациентов.

По сравнению с участниками пилотных клинических испытаний лейпрорелина ацетата популяция пациентов в данном неинтервенционном исследовании была более гетерогенной, с различными стадиями опухолевого процесса, степенью злокачественности, показаниями к андрогенной депривации и сопутствующими заболеваниями на момент начала исследования. Многие из этих пациентов были бы исключены из интервенционных клинических испытаний. Это подтверждается, например, величиной диапазона исходного уровня ПСА в данном исследовании (0,02-17,300 нг/мл) по сравнению с таковым в пилотных испытаниях (3-месячная депо-форма препарата — 0,2-5,270 нг/мл; 6-месячная — 0,19-2,284 нг/мл) [7, 8]. Более того, в отличие от клинических испытаний, значительная часть пациентов получали лейпрорелина ацетат в сочетании с антиандрогенами, бисфосфонатами или химиотерапевтическими препаратами. Кроме того, не было никаких ограничений в отношении временного интервала между предшествующей гормональной терапией и началом применения депо-форм лейпрорелина ацетата, в то время как в клинических испытаниях был необходим как минимум 3-месячный

промежуток [7, 8]. Таким образом, пациенты, получавшие ранее/принимавшие препараты АДТ на момент начала исследования, также были включены в исследование. Более низкие исходные уровни ПСА у пациентов, ранее получавших препараты с целью медикаментозной кастрации, в сравнении с теми, кто не принимал таковые (см. рис.), свидетельствуют о том, что интервал между предшествующей АДТ и инициацией лечения депо-формой лейпрорелина ацетата был относительно коротким.

Как отмечалось выше, существуют расхождения между средними и медианными значениями показателя ПСА в данном исследовании, что указывает на его большую вариабельность. Поэтому более показательными являются значения медианы, а не среднего уровня ПСА.

Поскольку в опубликованных результатах исследований 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата [7, 8] представлены только средние значения концентрации ПСА (без медианных), то это не позволяет напрямую сравнить их с выводами данного исследования. Однако в нем было продемонстрировано выраженное снижение уровня ПСА на фоне лечения лейпрорелина ацетатом у подавляющего большинства гетерогенной популяции пациентов с РПЖ в условиях рутинной клинической практики, независимо от предшествующего лечения агонистом ЛГРГ.

Неблагоприятные явления в данном исследовании отмечались реже, чем в клинических испытаниях [7, 8], в основном за счет меньшего количества жалоб на приливы или реакции в месте инъекций. Возможные причины, объясняющие эти несоответствия, могут быть следующими:

- сочетание АДТ с приемом антиандрогенов (примерно у трети пациентов), которые могут уменьшать частоту приливов [5, 6];
- использование другого препарата для гормональной терапии в одной из подгрупп пациентов на момент начала лечения депо-формой лейпрорелина ацетата;
- меньшее количество нежелательных явлений, о которых сообщали лечащие врачи (в повседневной клинической практике они могут рассматривать такие жалобы как «нормальные» реакции после инъекции агонистов ЛГРГ). Последнее согласуется с результатами данного исследования, в котором урологи оценили локальную переносимость депо-форм лейпрорелина ацетата как хорошую или отличную у более чем 90% пациентов.

Данные двух неинтервенционных исследований, используемых для обобщенного анализа, отличаются от таковых, полученных в более строгих рандомизированных контролируемых испытаниях. Однако практический опыт применения депо-форм лейпрорелина ацетата (по результатам обобщенного анализа) может лучше отражать реальную ситуацию касательно применения депо-форм исследуемого препарата в повседневной клинической практике.

Выводы

Результаты представленного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости 3- и 6-месячных депо-форм лейпрорелина ацетата в широкой популяции пациентов (как получавших, так и не получавших ранее агонисты ЛГРГ) в условиях повседневной клинической практики.

Список литературы находится в редакции.

Реферативный перевод с англ.

Марии Арефьевой

Carsten-Henning Ohlmann, Marco Gross-Langenhoff. Efficacy and Tolerability of Leuporelin Acetate (Eligard®) in Daily Practice in Germany: Pooled Data from 2 Prospective, Non-Interventional Studies with 3- or 6-Month Depot Formulations in Patients with Advanced Prostate Cancer. Urol Int; DOI: 10.1159/000479187.

Показатель ПСА	Исследование 3-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (n=553)	Исследование 6-месячной депо-формы лейпрорелина ацетата (n=1134)	Обобщенный анализ этих исследований (n=1698)
Исходный уровень: Среднее М±σ, нг/мл Медиана (диапазон)	76,27±418,04 13,8 (6-38,3)	81,3±636,78 11,5 (4,8-27,3)	79,76±572,66 12,0 (5,3-31,0)
Через 6 мес лечения: Среднее М±σ, нг/мл Медиана (диапазон)	6,84±52,08 0,6 (0,1-2,2)	8,34±51,03 0,7 (0,1-2,4)	8,16±53,16 0,6 (0,1-2,4)
Через 12 мес лечения: Среднее М±σ, нг/мл Медиана (диапазон)	17,4±183,91 0,5 (0,1-2)	15,06±106,94 0,5 (0,1-1,9)	15,92±136,69 0,5 (0,1-1,9)

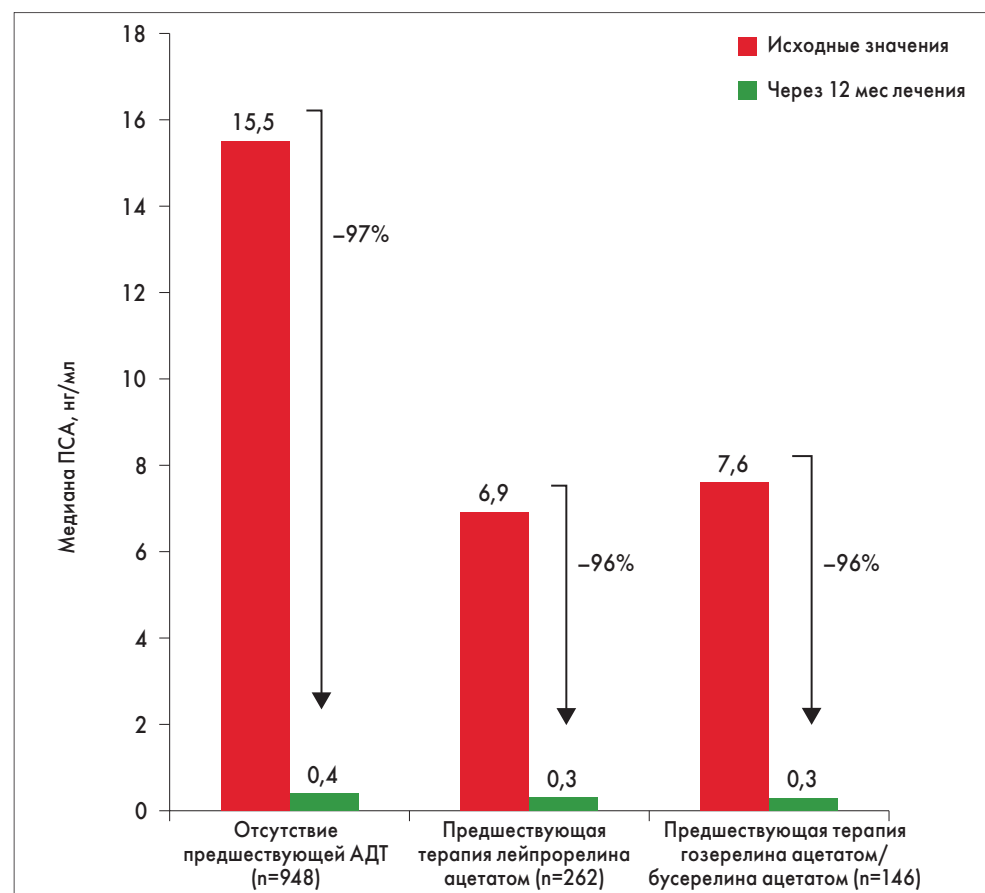


Рис. Степень снижения уровня ПСА в зависимости от наличия/отсутствия предшествующей АДТ

Подавление тестостерона до уровня «золотого стандарта» двусторонней орхиэктомии^{1–4}

Ниже уровень — выше контроль

элигард
лейпрорелин

ЕДИНСТВЕННАЯ ДЕПО-ФОРМА В УКРАИНЕ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ

1 РАЗ В 6 МЕСЯЦЕВ⁵

БОЛЕЕ 10 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ В ЕВРОПЕ⁶

Элигард способствует снижению уровня тестостерона и поддержанию его на низком уровне^{1–3,7}

Коротка інформація з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Елігард

Склад:

Вікні речовини: лейпрорелін; попередньо наповнений шприц 6 – доступна кількість після змішування за допомогою розчинника становить 7,5 мг, 22,5 мг або 45 мг лейпрореліну ацетату (що еквівалентно 6,96 мг, 20,87 мг або 41,7 мг лейпрореліну відповідно)

Лікарська форма.

Порошок для приготування розчину для підшкірних ін'єкцій у комплекті з розчинником.

Фармакотерапевтична група.

Аналоги гонадотропін-релізінг гормону. Лейпрорелін.

Код АТХ L02A E02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гормонозалежного поширеного раку передміхурової залози та лікування локалізованого раку передміхурової залози високого ризику і місцево-поширеного раку передміхурової залози у комбінації з опроміненням.

Протипоказання.

Піперчувливості до лейпрореліну ацетату, інших агоністів гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) або до будь-якої з допоміжних речовин.

Пацієнтам, які до цього пройшли орхіектомію (як і інші ГнРГ-агоністи, Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг не спричиняє подальшого зменшення рівнів тестостерону в сироватці крові після хірургічної кастрації).

У якості єдиного методу лікування для хворих на рак простати з компресією спинного мозку або вираженими метастазами в хребет (див. розділ «Особливості застосування»).

Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг протипоказаний жінкам і дітям.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ніких досліджень щодо вивчення фармакокінетичної взаємодії Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг з іншими препаратами не проводилися. Про взаємодію лейпрореліну ацетату з іншими лікарськими препаратами не повідомляли. Оскільки андрогендеприваційна терапія може подовжувати інтервал QT, необхідно ретельно оцінити одночасне застосування лікарського засобу Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, або лікарськими засобами, що можуть спричинити виникнення torsades de pointes, такими як антиаритмічні лікарські засоби класу I (наприклад, хінідин, дисопірамід) або класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід), метадон, моксифлоксацином, нейролептиками.

Спосіб застосування та дози.

Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг необхідно вводити під наглядом медичного працівника, який має відповідний досвід оцінки реакції на лікування.

Елігард 7,5 мг призначати у вигляді підшкірної ін'єкції один раз на місяць. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом одного місяця.

Елігард 22,5 мг призначати у вигляді підшкірної ін'єкції 1 раз на 3 місяці. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом 3-х місяців.

Елігард 45 мг призначати у вигляді підшкірної ін'єкції один раз на 6 місяців. Введений розчин утворює депо препарату, що забезпечує постійне вивільнення лейпрореліну ацетату протягом 6 місяців.

Використання при лікуванні гормонозалежного поширеного раку передміхурової залози (із застосуванням препарату Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг являє собою тривале лікування і не слід його переривати після настання поліпшення або ремісії).

Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг застосовувати у складі неoad'ювантної або ад'ювантної терапії одночасно з опроміненням при лікуванні локалізованого раку передміхурової залози високого ризику і місцево-поширеного раку передміхурової залози.

Реакцію на лікування препаратом Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг слід контролювати шляхом спостереження за клінічними проявами хвороби і вимірювання рівня простатоспецифічного антигену (ПСА) у сироватці крові.

Введення.

Лікарський засіб Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг готується та вводиться тільки медичними працівниками,

які мають досвід введення препарату.

Вийст двох попередньо наповнених стерильних шприців слід змішати безпосередньо перед введенням Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг у вигляді підшкірної ін'єкції.

Корекція дозування для особливих популяцій пацієнтів

Клінічні дослідження з участю пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю не проводили.

Передозування.

У клінічній практиці не було випадків передозування препаратів Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг. У разі передозування за пацієнтом необхідно вести спостереження і при необхідності призначати відповідне симптоматичне лікування.

Побічні реакції.

Побічні ефекти, які спостерігаються при введенні лікарського засобу Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг, в основному виникають через специфічну фармакологічну дію лейпрореліну – зростання та зниження деяких гормональних рівнів. У більшості випадків виділяють такі негативні реакції: жар, нездужання, нудота, та втома, і короточасне місцеве подразнення у ділянці ін'єкції. Слабкий або помірний жар трапляється приблизно у 58 % пацієнтів.

Нижченаведені негативні реакції спостерігалися протягом клінічних досліджень препарату Елігард у хворих на поширений рак передміхурової залози. Негативні реакції класифікуються за частотою проявів: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000) та дуже рідко (< 1/10000), невідомо (не можуть бути оцінені за доступними даними).

Побічні ефекти у клінічних дослідженнях препарату

Інфекції та інвазії

часто назофарингіт
нечасто інфекції сечовивідних шляхів, локальні шкірні інфекції

Метаболізм та харчові розлади

нечасто загострієння цукрового діабету

Психічні розлади

нечасто анормальні сні, депресія, зниження лібідо

З боку нервової системи

нечасто запаморочення, головний біль, гіпестезія, безсоння, розлади смаку, розлади нюху, вертиго

Серцеві розлади

нечасто подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Судинні порушення

дуже часто відчуття припливів
нечасто підвищений артеріальний тиск, знижений артеріальний тиск
рідко непереносимість, колапс

З боку дихання, грудної клітки та середостіння

нечасто ринорей, задишка

Шлунково-кишкової розлади

часто нудота, діарея, гастроентерит/коліт
нечасто запор, сухість у роті, диспепсія, блювання
рідко метеоризм, відрижка

З боку шкіри та підшкірної клітковини

дуже часто синці, еритема
часто свербіж, нічне потовиділення
нечасто ликий піт, підвищене потовиділення
рідко алопеція, шкірні висипання

З боку кістково-м'язової системи, сполучної тканини та кісток

часто артралгія, болі у кінцівках, біль у м'язах, тремтіння, слабкість
нечасто біль у спині, спазми м'язів

З боку нирок та сечовивідних шляхів

порушення частоти сечовипускання, труднощі при сечовипусканні, дисурія, ніктурія, олігурія
нечасто спазм сечового міхура, наявність крові у сечі, збільшення частоти сечовипускання, затримка сечі

З боку репродуктивної системи та грудних залоз

нечасто болочистість у грудних залозах, атрофія яєчка, біль у яєчках, безпліддя, гіпертрофія грудних залоз, еректильна дисфункція, зменшення розмірів статевого члена
нечасто гінекомастія, імпотенція, розлади з боку яєчок
дуже рідко біль у грудних залозах

Загальні розлади

дуже часті втома, відчуття печіння у ділянці уколу, парестезія у ділянці уколу
часто нездужання, біль, синці та жалючі відчуття у ділянці уколу
нечасто свербіж у місці уколу, затвердіння в місці ін'єкції, летаргія, біль, підвищена температура

З боку крові та лімфатичної системи

дуже рідко некроз у місці уколу
нечасто зміни у загальному аналізі крові, анемія

Дослідження

часто підвищений вміст креатинінофосфатази у крові, збільшення часу згортання крові
нечасто підвищений вміст аланінамінотрансферази, підвищений вміст тригліцеридів у крові, збільшений протромбінний час, збільшена маса тіла

Інші побічні ефекти, які загалом виникають при лікуванні лейпрореліном ацетату, включають периферичні набряки, емболія легеневої артерії, прискорене серцебиття, біль у м'язах, м'язова слабкість, зміна чутливості шкірних покривів, озноб, висипання, амнезія та розлади зору. При тривалому застосуванні даного класу препаратів відмічалась атрофія м'язів. Рідко після застосування агоністів ГнРГ повідомляли про інфаркт гіпофізу, який раніше мав місце. Також рідко повідомляли про випадки тромбоцитопенії та лейкопенії. Повідомлялося про зміну толерантності до глюкози.

Після застосування аналогів агоністів ГнРГ відмічалися випадки судом.

Місцеві побічні реакції, які виникають після введення препаратів Елігард 7,5 мг, Елігард 22,5 мг, Елігард 45 мг; схожі на місцеві реакції, пов'язані з подібними препаратами, які вводяться підшкірно.

Загалом ці місцеві побічні реакції, які трапляються після підшкірних ін'єкцій слабкі та нетривалі. Після застосування аналогів агоністів ГнРГ відмічалися випадки анафілактичних/анафілатоїдних реакцій.

Зміни кісткової щільності

У медичній літературі повідомляли про знижені кісткову щільність у чоловіків, яким була проведена орхіектомія або які лікувалися аналогами ГнРГ. Цілком імовірно, що догнотривале лікування лейпрореліном може спричинити зростання симптомів остеопорозу. Щодо зростання ризику виникнення тріщин – це наслідки остеопорозу.

Застосування ознак та симптомів хвороби

Лікування лейпрореліном може спричинити загострення ознак та симптомів захворювання протягом перших кількох тижнів. Можуть виникати метастази у хребет та/або закупорки сечових шляхів або гематурія, неврологічні розлади, такі як слабкість та/або парестезія нижніх кінцівок або погіршення сечових симптомів.

Виробник.

Астеллас Фарма Юрпн Б.В., Нідерланди / Astellas Pharma Europe B.V., the Netherlands.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Астеллас Фарма Юрпн Б.В.: Хогемат 2, 7942 ДЖ Менпел, Нідерланди /

Astellas Pharma Europe B.V.: Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands.

У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юрпн Б.В. на адресу 04050, м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-8, офіс 41, тел: 044-490-68-25, факс: 044-490-68-26.

Список литературы:

1. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002;24:1902-14. 2. Chu FM, et al. J Urol 2002;168:1199-203. 3. Crawford ED, et al. J Urol 2006;175:533-6. 4. N. Mottet et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer 2017. www.uroweb.org. по состоянию декабрь 2017 г. 5. Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua/> по состоянию на сентябрь 2018. 6. Medigene, QLT say Eligard dosage wins EU approval. <https://www.reuters.com/article/idUSL3162463320070831>. 7. Инструкция по медицинскому применению препарата Элигард (доступна на www.drz.kiev.ua). Номера регистрационных свидетельств № UA/5758/01/01, № UA/5758/01/02 и № UA/5758/01/03 от 15.02.2017).



ООО«Астеллас Фарма»:

г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 13, корп. 7В, оф. 7В/41
Тел.+38 044 490 68 25

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ