

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Leptoprol 5 mg implantát v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden implantát obsahuje 5 mg leuprorelu (jako leuprorelín-acetát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Implantát v předplněné injekční stříkačce

Biodegradabilní bílá až slabě nažloutlá tyčinka válcovitého tvaru (délka 10 mm) v předplněné injekční stříkačce.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Paliativní léčba pacientů s pokročilým hormonálně dependentním karcinomem prostaty.
- Léčba lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty, souběžně nebo po radioterapii.
- Léčba lokalizovaného, hormonálně dependentního karcinomu prostaty u pacientů se středním až vysokým profilem rizika v kombinaci s radioterapií.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Indikace k léčbě má být stanovena a monitoring dlouhodobé léčby prováděn pod dohledem lékaře se zkušeností s onkologickou léčbou.

Doporučená dávka je jednorázová dávka 5 mg přípravku Leptoprol každé 3 měsíce.

Pokud je ve výjimečných případech aplikace odložena až o 4 týdny, nemá to u většiny pacientů vliv na terapeutický účinek (viz bod 5.2).

Zvláštní skupiny pacientů

Není nutná žádná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, nebo u starších pacientů.

Pediatrická populace

Přípravek Leptoprol je kontraindikován u dětí a dospívajících, viz bod 4.3.

Přípravek Leptoprol se může použít jako neoadjuvantní a adjuvantní léčba v kombinaci s radioterapií u lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty a u lokalizovaného karcinomu prostaty u pacientů se středním až vysokým rizikovým profilem.

Způsob podání

Přípravek Leptoprol musí být připravován a podáván pouze zdravotnickými pracovníky, kteří jsou seznámeni s těmito postupy.

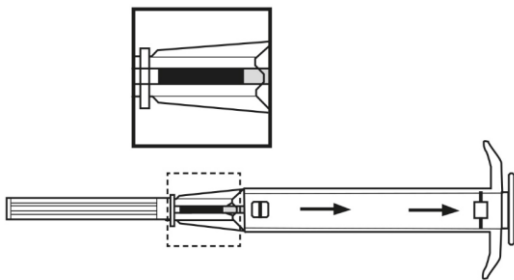
Jeden implantát se injikuje podkožně do přední břišní stěny.
Před injekcí lze aplikovat lokální anestetikum.

Doporučuje se, aby aplikace antiandrogenu jako podpůrné terapie byla zahájena asi 5 dní před zahájením terapie přípravkem Leptoprol (viz bod 4.4).

Návod k použití

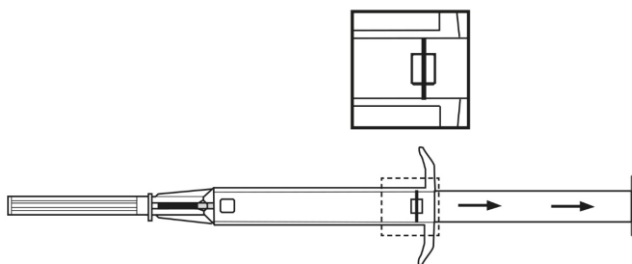
Přečtěte si pozorně tento návod, jelikož se aplikátor, který je dodáván s tímto léčivem, může lišit od ostatních, které jste dříve používal.

1. Dezinfikujte místo injekce na přední straně břicha pod linií pupku.
2. Vyjměte aplikátor ze sterilního vaku a zkontrolujte, že implantát je viditelný ve své schránce (viz oblast v rámečku). Pro ověření si aplikátor prohlédněte proti světlu nebo jím jemně zatřepejte.



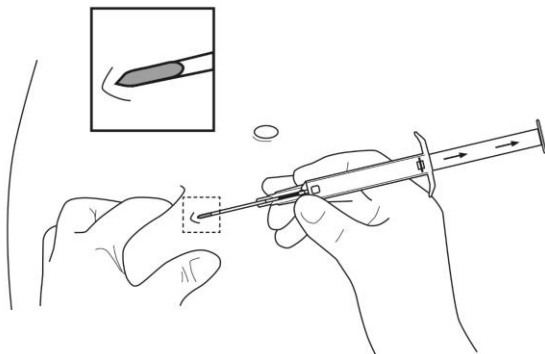
3. Píst aplikátoru vytáhněte **úplně dozadu, dokud v druhém okénku nevidíte plnou čáru.**

Prosím pozor: píst lze posouvat dopředu k injikaci implantátu pouze tehdy, pokud byl předtím **vytažen úplně dozadu!**

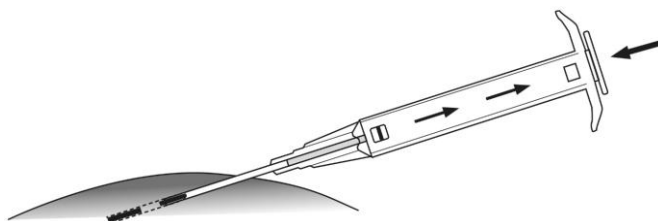


4. Sejměte kryt z jehly.

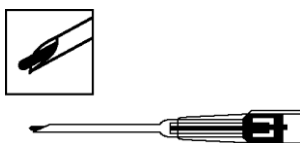
5. Jednou rukou držte tělo aplikátoru. Druhou rukou vytvořte kožní řasu na přední břišní stěně pacienta pod linií pupku. Viz obrázek. **S otvorem jehly směřujícím nahoru zaved'te celou jehlu.** Jehlu zaved'te pod mírným úhlem, téměř paralelně s kůží, do podkožní tkáně.



6. Aplikátor opatrně **vytáhněte** asi o **1 cm zpět**. Tím se vytvoří punkční kanál pro implantát.
7. Injikujte implantát do punkčního kanálu tak, že píst zatlačíte **zcela** dopředu, až zapadne na své místo a **ozve se kliknutí**.



8. Jehlu vytáhněte. Abyste se přesvědčil(a), že byl implantát injikován správně, zkontrolujte, že na hrotu jehly je vidět světle modrý konec pístu.



Na začátku používání a po 3 měsících používání přípravku Leptoprol se musí stanovit sérové hladiny jak PSA, tak testosteronu. Karcinom prostaty je citlivý na androgeny, pokud jsou po 3 měsících koncentrace testosteronu na kastročních hladinách ($\leq 0,5$ ng/ml), a pokud došlo k poklesu hodnoty PSA. Lze pozorovat výrazný časný pokles hodnoty PSA (přibližně 80 % výchozí hodnoty) jako dobrý prognostický indikátor dlouhodobé odpovědi na snížení hladin androgenů. Poté je indikována hormonální ablativní léčba (např. přípravek Leptoprol).

Pokud u pacientů se supresí testosteronu zůstávají hodnoty PSA nezměněny nebo pokud došlo k jejich vzestupu, je karcinom prostaty na androgeny necitlivý. V takových případech není pokračování v hormonální ablativní léčbě vhodné.

Pokud však pacient vykázal klinickou odpověď (např. zmírnění bolesti a symptomů dysurie, zmenšení prostaty), je nutno zvážit, zda výsledky nebyly falešně negativní. V těchto vzácných případech je nutno v podávání přípravku Leptoprol pokračovat další 3 měsíce a hodnoty PSA změřit znovu; pacient musí být navíc velmi pečlivě sledován, pokud jde o klinické symptomy. Léčba pokročilého, hormonálně závislého karcinomu prostaty přípravkem Leptoprol je obecně terapií dlouhodobou.

V klinických studiích bylo prokázáno, že u lokálně pokročilého hormonálně dependentního karcinomu prostaty v kombinaci s radioterapií má být upřednostněna androgen-deprivační léčba v délce trvání 3 roky před léčbou v délce trvání 6 měsíců (viz bod 5.1). Doporučená délka trvání androgen-deprivační terapie v léčebných doporučeních pro pacienty klinického stadia T3–T4, kteří podstupují radioterapii, je 2–3 roky.

U lokalizovaného karcinomu prostaty se středním rizikovým profilem se doporučuje kombinace radioterapie s androgen-deprivační léčbou LHRH agonisty v délce trvání 4 až 6 měsíců, zatímco u pacientů s vysokým rizikovým profilem v délce trvání 2 až 3 roky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiná LHRH analoga.

Potvrzená hormonální independence karcinomu.

Přípravek Leptoprol je kontraindikován u žen a pediatrických pacientů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty s hypertenzí je nutno pečlivě sledovat.

U pacientů léčených LHRH agonisty, jako je přípravek Leptoprol, je zvýšené riziko rozvoje deprese (která může být i závažná). Pacienti musí být o tomto riziku informováni a v případě výskytu depresivních symptomů léčení odpovídajícím způsobem.

Byly pozorovány alergické a anafylaktické reakce. Zahrnují jak lokální reakce v místě injekce, tak systémové příznaky.

Po uvedení přípravku na trh byla zaznamenána hlášení záchvatů křečí u pacientů s epilepsií, záchvaty křečí nebo predispozičními faktory nebo bez nich v anamnéze, kteří byli léčení leuprorelin acetátem.

Po chirurgické kastraci přípravek Leptoprol nevyvolává žádné další snížení koncentrace testosteronu.

S ohledem na krátkodobý vzestup sérových koncentrací testosteronu na začátku léčby, což může dočasně zesílit určité příznaky onemocnění, je nutno během prvních týdnů léčby pacienty s rizikem neurologických komplikací, metastáz do míchy a obstrukce močových cest stále sledovat, a to pokud možno jako hospitalizované pacienty.

V počáteční fázi léčby je nutno zvážit dodatečné podávání vhodného antiandrogenu, aby se zmírnily případné následky počátečního výrazného vzestupu testosteronu a zhoršení klinických symptomů.

Terapeutický úspěch je nutno pravidelně sledovat (zejména při prokázané progresi navzdory příslušné

léčbě) prostřednictvím klinických vyšetření (digitální rektální vyšetření prostaty, ultrazvuk, scintigrafie skeletu, počítačová tomografie) a kontrolováním fosfátů a/nebo prostatického specifického antigenu (PSA) a sérových koncentrací testosteronu.

Hypogonadismus vyskytující se během dlouhodobé léčby LHRH analogy a/nebo při orchiektomii může vést k osteoporóze se zvýšeným rizikem fraktur, přičemž vznik osteoporózy je výraznější po orchiektomii, kdy jsou zvýšeny hladiny kortisolu, než po podávání LHRH analogů. U vysoce ohrožených pacientů může demineralizaci kostí zabránit dodatečné podávání bisfosfonátu.

Androgen-deprivační terapie může prodlužovat QT interval.

Před zahájením léčby přípravkem Leptoprol by měl lékař zvážit poměr přínosů a rizik, včetně rizika torsade de pointes. u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu v anamnéze a u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které mohou prodlužovat QT interval (viz bod 4.5).

Metabolické změny

U mužů, kterým jsou podávány agonisté GnRH, byla hlášena hyperglykemie a zvýšené riziko vzniku diabetu. Hyperglykemie může znamenat rozvoj diabetu mellitu nebo zhoršení kontroly glykemie u pacientů s diabetem. U pacientů, kterým jsou podávány agonisté GnRH, má být pravidelně měřena hladina glukózy a/nebo glykosylovaného hemoglobinu (HbA1c) v krvi a má se postupovat podle současné praxe při léčbě hyperglykemie nebo diabetu. Metabolické změny související s agonisty GnRH mohou také zahrnovat steatózu jater.

Idiopatická intrakraniální hypertenze

U pacientů, kterým byl podáván leuprorelin, byla hlášena idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). Pacienty je třeba upozornit na známky a příznaky idiopatické intrakraniální hypertenze, mimo jiné silnou nebo recidivující bolest hlavy, poruchy vidění a tinitus. Dojde-li k výskytu idiopatické intrakraniální hypertenze, je třeba zvážit vysazení leuprorelinu.

Závažné kožní nežádoucí účinky

V souvislosti s léčbou leuprorelinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Při předepisování tohoto přípravku mají být pacienti upozorněni na možné známky a příznaky závažných kožních reakcí a musí být pečlivě sledováni. Objeví-li se známky a příznaky poukazující na tyto reakce, je třeba leuprorelin okamžitě vysadit a (dle potřeby) zvážit jinou možnou léčbu.

Pozor by si měli dávat aktivně sportující pacienti, protože přípravek Leptoprol obsahuje látku, která může způsobovat pozitivní výsledek při dopingové kontrole.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné interakční studie.

Kvůli souvislosti androgen-deprivační terapie a prodloužení QT intervalu by měla být pečlivě zvážena souběžná léčba přípravkem Leptoprol s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, a léčba přípravky, které mohou vyvolat torsade de pointes, jako antiarytmika třídy IA (např. chinidin, disopyramid), třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), methadon, moxifloxacin, antipsychotika a další (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Leptoprol je určen k používání pouze u mužů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek může změnit reaktivitu v takovém rozsahu, dokonce i když je používán, jak bylo zamýšleno, že je narušena schopnost řídit a obsluhovat stroje. Je to z důvodu únavy, která se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby, což může být také zapříčiněno základním nádorovým onemocněním. Toto platí ještě ve větším rozsahu při kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejdříve je normální krátkodobý vzestup sérové koncentrace testosteronu, který může dočasně zhoršit určité symptomy onemocnění (kostní bolest nebo zhoršení kostní bolesti, obstrukce močového ústrojí a její následky, komprese míchy, svalová slabost v nohou, lymfatický edém). Toto zhoršení příznaků normálně ustupuje spontánně bez nutnosti přerušit léčbu přípravkem Leptoprol.

Nežádoucí účinky se mohou objevit z důvodu nedostatku pohlavních hormonů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Nežádoucí účinky jsou uvedeny na základě tříd orgánových systémů a MedDRA konvence četnosti výskytu nežádoucích účinků:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

Velmi vzácné: $< 1/10\,000$

Není známo: četnost z dostupných údajů nelze určit

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému			Generalizované alergické reakce (horečka, svědění, eozinofilie, kožní vyrážka)	Anafylaktické reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Snížení chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu		Změny v diabetickém metabolickém stavu (zvýšení nebo snížení hodnot krevního cukru)		

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Psychiatrické poruchy		Změny nálady, deprese; poruchy spánku				
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, parestezie		Vertigo, tranzitorní dysgeuzie	Jako u jiných LP z této třídy byla zaznamenána na hlášení velmi vzácných případů apoplexie hypofýzy po úvodním podání leuprorelinu u pacientů s adenomem hypofýzy	Křeče, idiopatická intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri) (viz bod 4.4)
Srdeční poruchy						Prodloužení QT intervalu (viz body 4.4 a 4.5)
Cévní poruchy	Návaly horka			Změny krevního tlaku (hypertenze nebo hypotenze), trombóza		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Plicní embolie		Intersticiální plicní onemocnění
Gastrointestinální poruchy		Nauzea/zvracení	Průjem			

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Suchá kůže nebo sliznice, noční pocení	Alopecie		Stevensův-Johnsonův syndrom / toxická epidermální nekrolýza (SJS/TEN) (viz bod 4.4), toxická kožní erupce, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Kostní bolest	Bolest kloubů a/nebo zad, myastenie				Demineralizace kostí (viz bod 4.4)
Poruchy ledvin a močových cest		Nykturie, dysurie, polakisurie	Retence moči			
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Snížení nebo ztráta libida a sexuální potence, zmenšení velikosti varlat	Gynekomastie	Bolest varlat			
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zvýšené pocení; reakce v místě vpichu, např. zarudnutí, bolest, otok, svědění, které se obvykle zmírní i při pokračující léčbě	Únava, periferní edém				

	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Vyšetření	Nárůst tělesné hmotnosti	Úbytek tělesné hmotnosti, vzestup hladin LDH, transamináz (ALT, AST), gamma-GT a alkalické fosfatázy, který zároveň může být projevem základního onemocnění				

Existují poregistrační hlášení intersticiální pneumonie, zejména v Japonsku.

Zvláštní poznámky

Odpověď na léčbu přípravkem Leptoprol lze sledovat měřením sérových koncentrací testosteronu, kyselé fosfatázy a PSA (prostatický specifický antigen). Hladiny testosteronu se při zahájení léčby zpočátku zvýší, nicméně za 2 týdny poklesnou. Po 2 až 4 týdnech jsou dosažené koncentrace testosteronu srovnatelné s koncentracemi pozorovanými po bilaterální orchiektomii, přičemž poté zůstávají po celou dobu léčby konstantní.

V počáteční fázi léčby se mohou objevit přechodná zvýšení hladin kyselé fosfatázy. Normálních hladin nebo hladin blízkých se normálu se obvykle opět dosáhne po pár týdnech.

Ve vzácných případech se vyskytly abscesy v místě vpichu injekce. V jednom případě výskytu abscesu byla pozorována nepřiměřená absorpce leuprorelinu z depotní lékové formy, proto by v takových případech měly být monitorovány hladiny testosteronu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Doposud nebyly pozorovány žádné příznaky předávkování.

Dokonce i při dávkách až do 20 mg leuprorelin-acetátu denně v průběhu 2 let, tak jak to bylo v případě prvních klinických studií, nebyl pozorován žádný další nebo nový nežádoucí účinek, který by se lišil

od těch po každodenním podávání 1 mg nebo tříměsíčním podávání 11,25 mg.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormony a příbuzné látky, analoga gonadotropin-releasing hormonu
ATC kód: L02AE02

Leuprorelín-acetát, léčivá látka obsažená v přípravku Leptoprol, je syntetickým analogem přirozeně se vyskytujícího hypothalamického "uvolňujícího faktoru" LHRH, který řídí uvolňování gonadotropních hormonů LH (luteinizační hormon) a FSH (folikuly stimulující hormon) z předního laloku hypofýzy. Tyto hormony dále stimulují syntézu pohlavních steroidů.

Narozdí od fyziologického LHRH, který se z hypothalamu uvolňuje pulzním způsobem, leuprorelín-acetát - rovněž známý jako LHRH agonista - blokuje receptory LHRH v hypofýze během dlouhodobé léčby trvale, a po počáteční krátkodobé stimulaci vede k jejich down regulaci. Výsledkem je reverzibilní útlum uvolňování gonadotropinů z hypofýzy s následným poklesem koncentrací testosteronu.

Koncentrace testosteronu je snížena, a to ve svém důsledku ovlivňuje růst nádorové tkáně prostaty, který je normálně stimulován dihydrotestosteronem, který se vytváří redukcí testosteronu v prostatických buňkách.

Kontinuální podávání leuprorelín-acetátu vede k poklesu počtu a/nebo citlivosti (tzv. "down regulace") receptorů v hypofýze, a v důsledku toho k poklesu koncentrací LH, FSH a DHT. Během tohoto procesu se hladina testosteronu sníží na kastrální úroveň.

Antiandrogenní účinek a inhibice růstu karcinomů prostaty byly rovněž prokázány ve studiích na zvířatech.

Podle preklinických a klinických studií měsíční léčba leuprorelín-acetátem po počáteční stimulaci inhibuje uvolňování gonadotropinů.

U člověka subkutánní podání leuprorelín-acetátu způsobuje počáteční zvýšení LH (luteinizační hormon) a FSH (folikuly stimulující hormon), což se vyznačuje přechodným zvýšením koncentrací testosteronu a dihydrotestosteronu.

Jelikož bylo v ojedinělých případech během prvních 3 týdnů pozorováno krátkodobé symptomatické zhoršení onemocnění, má se u mužů s karcinomem prostaty zvážit adjuvantní podávání antiandrogenů.

Naproti tomu dlouhodobá léčba leuprorelín-acetátem způsobuje pokles koncentrací LH a FSH u všech pacientů; koncentrace androgenů u mužů dosahují podobné úrovně, jako u mužů po bilaterální orchiektomii. Tyto změny se obvykle objeví 2 až 3 týdny po začátku léčby a po celou dobu léčby přetrvávají. Z tohoto důvodu lze pomocí leuprorelín-acetátu zjišťovat hormonální citlivost karcinomů prostaty a případnou terapeutickou hodnotu orchiektomie. Pokud je to nezbytné, může se orchiektomie nahradit každoměsíčním podáváním leuprorelín-acetátu. Do této doby se dařilo udržovat kastrální hladiny testosteronu po kontinuálním podávání leuprorelín-acetátu po dobu 5 let.

Klinická účinnost

V multicentrické, randomizované studii fáze III s leuprorelín-acetátem bylo hodnoceno 263 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty ve stádiích T3-T4 nebo pT3, N0, M0.

133 pacientů bylo léčeno kombinací radioterapie a androgen-deprivační léčby a 130 pacientů pouze androgen-deprivační léčbou leuprorelín-acetátem po dobu 3 let.

Podle ASTRO (Phoenix kritéria) přežití bez progresu po dobu 5 let bylo 60,9 % (64,7 %) u kombinované terapie v porovnání s 8,5 % (15,4 %) ve skupině se samotnou hormonální léčbou ($p = 0,0001$; [$p = 0,0005$]).

Podle ASTRO kritérií, riziko progresu bylo 3,8krát vyšší ve skupině se samotnou hormonální léčbou (95% CI [2,17; 6,49]).

Medián klinického nebo biochemického přežití bez progresu podle ASTRO kritérií byl 641 dní (95% CI [626; 812]) ve skupině léčené pouze hormonální léčbou versus 2 804 dny (95% CI [2 090; –]; $p < 0,0001$) ve skupině s kombinovanou léčbou.

Nebyly žádné statisticky významné rozdíly týkající se lokoregionální progresu (HR 3,6 [95% CI {1,9; 6,8}; $p < 0,0001$]), metastatické progresu ($p < 0,018$) a přežití bez metastáz ($p = 0,018$) ve skupině s kombinovanou léčbou v porovnání se skupinou se samotnou androgen-deprivační léčbou.

Následující studie ukazují, že kombinovaná léčba s LHRH analogy je také superiorní oproti samotné radioterapii u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty.

Do randomizované studie RTOG 85-31 bylo zahrnuto 977 pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty ve stádiu T1-T3 s metastázami v lymfatických uzlinách, extrakapsulárním šířením nebo infiltrací karcinomu prostaty do semenných váčků.

488 pacientů podstoupilo kombinaci radioterapie s dlouhodobou androgen-deprivační léčbou goserelinem a 489 pacientů podstoupilo pouze radioterapii.

Výsledky jasně ukazují, že je kombinovaná léčba superiorní oproti samotné radioterapii.

10leté přežití bez progresu bylo 37 % versus 23 % ($p < 0,001$); přežití bez progresu s hodnotou PSA $< 1,5$ ng/ml bylo 31 % versus 9 %, lokální recidiva se objevila u 23 % versus 38 % ($p < 0,0001$) a progresu s metastázami se objevila u 24 % versus 39 % ($p < 0,0001$).

Celkové přežití bylo 49 % versus 39 % ($p = 0,002$) a mortalita související s daným onemocněním byla 16 % versus 22 % ($p = 0,0052$).

Superiorita kombinace radioterapie s androgen-deprivační léčbou LHRH analogy v porovnání se samotnou radioterapií u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty se středním profilem rizika byla prokázána v následující klinické studii.

Randomizovaná klinická studie RTOG 94-08 fáze III byla provedena u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty ve stádiu T1b, T1c, T2a nebo T2b a s hodnotou PSA ≤ 10 ng/ml.

Podskupina pacientů se středním profilem rizika definována podle Gleason skóre 6 v kombinaci s hodnotou PSA v rozmezí od > 10 ng/ml do 20 ng/ml nebo se stádiem T2b zahrnovala 524 pacientů ve skupině s krátkodobou androgen-deprivační léčbou trvající 4 měsíce (2 měsíce před a 2 měsíce v kombinaci s radioterapií) a 544 pacientů ve skupině se samotnou radioterapií.

V podskupině se středním profilem rizika byla skupina, která podstoupila kombinaci radioterapie a androgen-deprivační léčby goserelinem nebo leuprorelin-acetátem, superiorní v porovnání se skupinou, která podstoupila pouze radioterapii.

Celkové přežití po 10 letech bylo 61 % versus 54 % (poměr rizik 1,23, 95% CI [1,02-1,49; $p = 0,03$]). Mortalita související s daným onemocněním byla 3 % versus 10 % (poměr rizik 2,49, 95% CI [1,50-4,11; $p = 0,004$]) a biochemická progresu byla 28 % versus 45 % (poměr rizik 1,79, 95% CI [1,45-2,21; $p < 0,001$]).

Použití u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty s vysokým profilem rizika je založeno na publikovaných klinických studiích radioterapie v kombinaci s LHRH agonisty včetně leuprorelin-acetátu.

Klinické údaje byly publikovány v pěti klinických studiích, které všechny jasně ukazují výhodu kombinace radioterapie s LHRH-agonisty (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 a D'Amico et al., JAMA 2004). Jednoznačné rozlišení studované populace pro indikaci lokálně pokročilého karcinomu prostaty a lokalizovaného karcinomu prostaty s vysokým profilem rizika nebylo možné.

Klinické údaje ukazují, že radioterapie s následnou 3letou androgen-deprivační léčbou má být upřednostněna před radioterapií s následnou 6měsíční androgen-deprivační terapií.

Doporučená délka trvání androgen-deprivační terapie v klinických doporučeních pro pacienty se stadiem T3–T4 je 2–3 roky.

U pacientů s metastatickým, kastročně-rezistentním karcinomem prostaty byla prokázána výhoda použití další látky jako jsou inhibitory syntézy androgenů (např. abirateron-acetát), antiandrogeny (např. enzalutamid), taxany (např. docetaxel nebo paklitaxel) nebo radioterapeutické látky (např. Radium-223) k LHRH agonistům, jako je leuprorelín-acetát.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Léčivá látka, leuprorelín-acetát, se kontinuálně uvolňuje z polymeru kyseliny mléčné po dobu až 182 dní (26 týdnů) po injekci biodegradovatelného implantátu přípravku Leptoprol. Polymer se absorbuje stejným způsobem jako chirurgický šicí materiál.

Během 2 hodin po subkutánní aplikaci jedné dávky přípravku Leptoprol byly naměřeny maximální sérové koncentrace leuprorelínu dosahující 5216 pg/ml (5,2 ng/ml).

AUC během 3měsíční léčby přípravkem Leptoprol byla 32,4 ng/ml*d. Detekovatelné hladiny v séru jsou přítomny po dobu až 182 dní (26 týdnů) po podání.

Distribuční objem leuprorelínu u mužů je 36 litrů; celková clearance je 139,6 ml/min.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater byly hladiny leuprorelínu v rozmezí hladin pozorovaných u pacientů se zdravými ledvinami nebo játry. U některých pacientů s chronickým selháním ledvin byly naměřeny vyšší sérové hladiny leuprorelínu. Toto zjištění se však nezdá být klinicky nijak relevantní.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinické studie přípravku Leptoprol prokázaly účinky na reprodukční orgány, které byly očekávány na základě známých farmakologických vlastností leuprorelínu.

Kancerogenita

U potkanů byl po subkutánní injekci dávek 0,6 až 4 mg/kg/den po dobu 12 a 24 měsíců pozorován na dávce závislý vzestup adenomů hypofýzy. U myší nebyl za 24 měsíců žádný takový účinek pozorován.

Mutagenita

In vitro a *in vivo* studie leuprorelín-acetátu zaměřené na detekci genetických a chromosomálních mutací neposkytly žádné důkazy mutagenního potenciálu.

Reprodukční toxicita

Ve studiích reprodukční toxicity na králících byla pozorována zvýšená fetální mortalita a snížená hmotnost plodů. Účinky na fetální mortalitu jsou předpokládaným důsledkem farmakodynamického účinku této látky.

Lokální snášenlivost

Neklinické studie na psech a králících odhalily dobrou lokální snášenlivost přípravku Leptoprol.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina polymléčná

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednorázová polykarbonátová předplněná injekční stříkačka s pístem z akrylonitril-butadien-styren kopolymeru a s jehlou, hermeticky uzavřená ve vaku z polyethylen tereftalát/Al/PE kompositní fólie.

Velikosti balení: 1x1 implantát s leuprorelinum 5 mg (jako leuprorelini acetat)
2x1 implantát s leuprorelinum 5 mg (jako leuprorelini acetat)
3x1 implantát s leuprorelinum 5 mg (jako leuprorelini acetat)
5x1 implantát s leuprorelinum 5 mg (jako leuprorelini acetat)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

44/076/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. 2. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 8. 2024