POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Leptoprol 5 mg implantat v napolnjeni injekcijski brizgi

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En implantat vsebuje 5 mg levprorelina (v obliki levprorelinijevega acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

Implantat v napolnjeni brizgi

Biorazgradljiva bela do rahlo rumenkasta valjasto oblikovana paličica (dolžine 10 mm) v napolnjeni brizgi.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Paliativno zdravljenje bolnikov z napredovalim hormonsko odvisnim rakom prostate.
- Zdravljenje lokalno napredovalega, hormonsko odvisnega raka prostate sočasno z radioterapijo ali po njej.
- Zdravljenje lokaliziranega, hormonsko odvisnega raka prostate pri bolnikih na radioterapiji z zmernim in velikim tveganjem za napredovanje bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Indikacijo za zdravljenje mora sprejeti zdravnik z izkušnjami na področju zdravljenja tumorjev in zdravljenje tudi dolgotrajno spremljati.

Priporočeni odmerek je enkratni odmerek zdravila Leptoprol 5 mg enkrat vsake 3 mesece.
Če se, samo v izjemnih primerih, datum uporabe odloži za do 4 tedne, terapevtski učinek pri večini bolnikov ne bi smel biti zmanjšan (glejte poglavje 5.2).

Posebne populacije
Prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic, jeter ali pri starejših bolnikih, ni potrebna.

Pediatrična populacija
Zdravilo Leptoprol je kontraindicirano pri otrocih in mladostnikih; glejte poglavje 4.3.

Zdravilo Leptoprol se lahko uporablja kot neoadjuvantno ali adjuvantno zdravljenje v kombinaciji z radioterapijo pri bolnikih z lokalno napredovalim, hormonsko odvisnim rakom prostate, kot tudi pri bolnikih z lokaliziranim rakom prostate z zmernim in velikim tveganjem za napredovanje bolezni.

Način dajanja

Zdravilo Leptoprol sme pripravljati in aplicirati samo zdravstveno osebje, ki je seznanjeno s temi postopki.

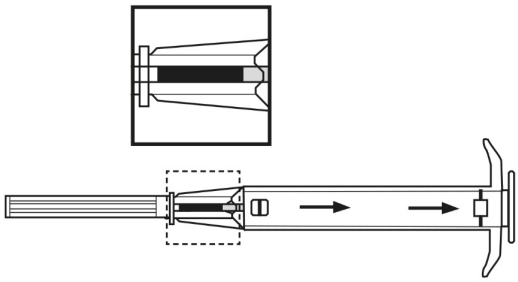
En implantat se injicira subkutano na anteriorno področje trebušne stene.
Pred injiciranjem se lahko da lokalni anestetik.

Priporočeno je, da se dodatno zdravljenje z antiandrogenom začne približno 5 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Leptoprol (glejte poglavje 4.4).

Navodila za uporabo:
Pred uporabo natančno preberite ta navodila, saj se lahko aplikator, ki je priložen temu zdravilu, razlikuje od drugih, ki ste jih uporabljali do sedaj.

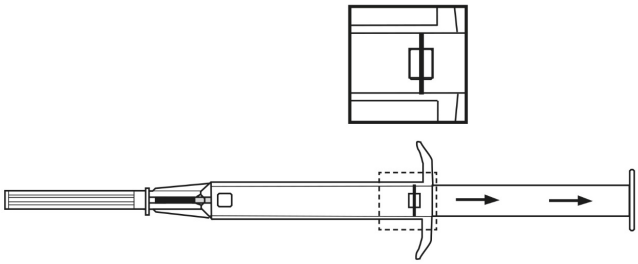
1. Razkužite mesto injiciranja na sprednjem delu trebušne stene pod linijo popka.

2. Vzemite aplikator iz sterilne vrečke in preverite, ali je implantat viden v vsebniku (glejte predel v okencu). Za potrditev si oglejte aplikator proti svetlobi ali ga nežno pretresite.



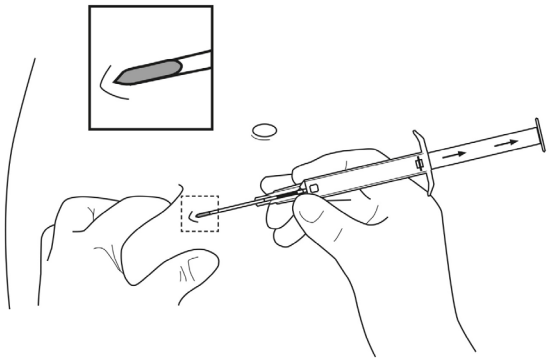
3. Povlecite bat aplikatorja **povsem nazaj dokler ne vidite celotne linije v drugem okencu**.

   Opozorilo: Bat je mogoče potisniti naprej in vsadek injicirati le, če je bil pred tem **potisnjen povsem nazaj!**



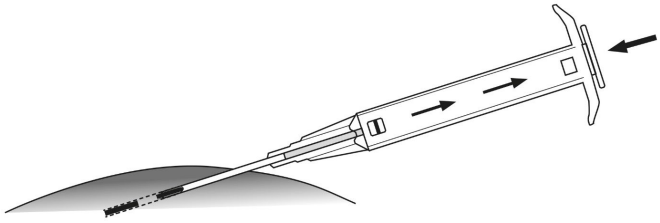
4. Z igle odstranite zaščitni pokrovček.

5. Držite telo aplikatorja z eno roko. Z drugo roko stisnite bolnikovo kožo sprednje trebušne stene pod linijo popka. Glejte sliko. Z **odprtino igle obrnjeno navzgor vbodite celo iglo** v podkožno tkivo, pod rahlim kotom, skoraj vzporedno s površino kože.

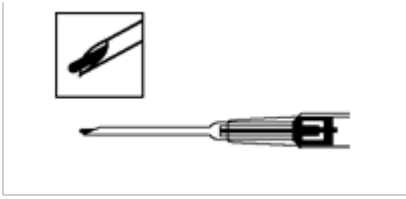


6. Previdno potegnite aplikator približno **1 cm nazaj**, kar pripravi punkcijski kanal za implantat.

7. Injicirajte implantat v punkcijski kanal s pritiskom bata **povsem** naprej, dokler ne zaskoči v svoj položaj in **zaslišite klik**.



8. Izvlecite iglo. Da se prepričate, ali je bil implantat pravilno injiciran, preverite, ali je svetlomodra konica bata vidna na vrhu igle.



Na začetku in po 3 mesecih zdravljenja z zdravilom Leptoprol je treba določiti koncentracijo PSA in celokupnega testosterona. Karcinom prostate je občutljiv na androgene, ko so koncentracije testosterona na ravni kastracije (≤ 0,5 ng/ml) po 3 mesecih in se je koncentracija PSA zmanjšala. Zgodnji znaten odklon v koncentraciji PSA (približno 80% izhodiščne vrednosti) je lahko dober prognostični indikator za dolgoročni odgovor na ukinitev androgena. Takrat je indicirano hormonsko ablacijsko zdravljenje (npr. zdravilo Leptoprol).

Ko koncentracije PSA ostanejo nespremenjene, ali so se pri bolnikih z zavrtim testosteronom povečale, je karcinom prostate androgensko neobčutljiv. V takih primerih nadaljevanje hormonskega ablacijskega zdravljenja ni primerno.

Vendar, če je pri bolniku viden klinični odziv (npr. zmanjšanje bolečine in simptomov disurije, zmanjšanje velikosti prostate), je treba oceniti ali je rezultat lažno negativen. V teh redkih primerih je treba z uporabo zdravila Leptoprol nadaljevati še nadaljnje 3 mesece in ponovno preveriti koncentracijo PSA. Poleg tega je treba bolnikove klinične simptome zelo skrbno spremljati.

Zdravljenje napredovalega, hormonsko odvisnega karcinoma prostate z zdravilom Leptoprol je na splošno dolgotrajno.

V kliničnih preskušanjih je bilo ugotovljeno, da je za zdravljenje lokalno napredovalega, hormonsko odvisnega raka prostate bolj priporočljiva uporaba androgenega deprivacijskega zdravljenja v kombinaciji z radioterapijo v trajanju 3 let kot v trajanju 6 mesecev (glejte poglavje 5.1). Klinične smernice pri bolnikih (T3-T4), ki prejemajo radioterapijo, priporočajo androgeno deprivacijsko zdravljenje v trajanju 2 – 3 leta.

Pri bolnikih z lokaliziranim rakom prostate z zmernim tveganjem za napredovanje bolezni, je priporočeni čas zdravljenja s kombinacijo radioterapije in androgenega deprivacijskega zdravljenja z agonisti LHRH 4 do 6 mesecev; pri bolnikih z velikim tveganjem pa 2 do 3 leta.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 ali druge analoge GnRH (LHRH).

Potrjena hormonska neodvisnost karcinoma.

Zdravilo Leptoprol 5 mg je kontraindicirano pri ženskah in pediatričnih bolnikih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike z visokim krvnim tlakom je treba skrbno nadzorovati.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z agonisti GnRH, kakršno je zdravilo Leptoprol, obstaja povečano tveganje za pojav depresivne epizode (ki je lahko huda). Bolnike je treba na to opozoriti in ustrezno zdraviti, če se pojavijo simptomi.

Zabeležili so alergijske in anafilaktične reakcije. Vključujejo tako lokalne reakcije na mestu injiciranja kot tudi sistemske simptome.

Po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so ali pa niso imeli v anamnezi epilepsije, konvulzij ali predispozicijskih faktorjev in se zdravijo z levprorelinijevim acetatom, poročali o konvulzijah.

Po kirurški kastraciji zdravilo Leptoprol ne povzroči nadaljnjega zmanjšanja koncentracije testosterona.

Zaradi kratkoročnega povečanja koncentracije testosterona v serumu na začetku zdravljenja, ki lahko začasno okrepi nekatere simptome bolezni, je treba bolnike s tveganjem za nevrološke zaplete, spinalne metastaze in obstrukcijo sečil v prvih tednih zdravljenja stalno spremljati, kolikor je to mogoče .

Da bi ublažili morebitne posledice začetnega vala testosterona in poslabšanja kliničnih simptomov je v začetni fazi zdravljenja treba razmisliti o dodatni uporabi primernega antiandrogena.

Uspeh zdravljenja je treba redno spremljati (še posebej, če kljub ustreznemu zdravljenju obstajajo dokazi o progresiji) z izvajanjem kliničnih preiskav (digitalni rektalni pregled prostate, ultrazvok, scintigrafija skeleta, CT (računalniška tomografija) in s preverjanjem serumskih koncentracij fosfataz in/ali za prostato specifičnega antigena (*prostate specific antigen* – PSA) in testosterona.

Hipogonadizem, ki se pojavi pri dolgotrajnem zdravljenju z analogi GnRH in/ali orhidektomija lahko privedeta do osteoporoze s povečanim tveganjem za zlome. Razvoj osteoporoze je bolj viden po orhidektomiji z zvišanimi ravnmi kortizola, kot po uporabi analogov GnRH. Pri bolnikih z visokim tveganjem lahko kostno demineralizacijo prepreči dodatno jemanje bisfosfonatov.

Pri nekatereh bolnikih, ki so se zdravili z analogi GnRH, so poročali o spremembi glukozne tolerance. Med zdravljenjem z zdravilom Leptoprol je treba bolnike s sladkorno boleznijo zelo skrbno spremljati.

Zdravljenje z deprivacijo androgenov lahko podaljša interval QT.

Pri bolnikih z anamnezo dejavnikov tveganja za podaljšanje intervala QT in pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), naj zdravnik pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Leptoprol oceni razmerje koristi in tveganj, vključno z možnostjo za *torsade de pointes.*

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij niso bile izvedene.

Ker lahko zdravljenje z deprivacijo androgenov podaljša interval QT, je treba skrbno oceniti upravičenost sočasne uporabe zdravila Leptoprol z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali zdravili, ki lahko inducirajo *torsade de pointes*, kot so antiaritmiki razreda IA (npr. kvinidin, dizopiramid) ali razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsihotiki, itd, (glejte poglavje 4.4).

Idiopatska intrakranialna hipertenzija
Pri bolnikih, ki so prejemali levprorelin, so poročali o idiopatski intrakranialni hipertenziji (*pseudotumor cerebri*). Bolnike je treba opozoriti glede znakov in simptomov idiopatske intrakranialne hipertenzije, vključno s hudim ali ponavljajočim se glavobolom, motnjami vida in tinitusom. Če pride do idiopatske intrakranialne hipertenzije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z levprorelinom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Leptoprol je namenjeno samo za uporabo pri moških bolnikih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tudi ko se to zdravilo uporablja v skladu z navodili, lahko spremeni odzivnost bolnikov do te mere, da sta sposobnost vožnje in upravljanje strojev zmanjšana. To je posledica utrujenosti, ki se pojavi pri nekaj bolnikih, še posebej na začetku zdravljenja, in ki je prav tako lahko posledica osnovne tumorske bolezni.
To se nanaša, še v večji meri, tudi na kombiniranje z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Na začetku zdravljenja se običajno kratkotrajno povečajo koncentracije serumskega testosterona, kar lahko začasno poslabša določene simptome bolezni (bolečine v kosteh ali okrepitev bolečin v kosteh, obstrukcija v urinarnem traktu in njene posledice, stiskanje hrbtenjače, mišično šibkost v nogah, limfni edem). Ta okrepitev simptomov običajno izzveni spontano, brez prenehanja zdravljenja z zdravilom Leptoprol.

Neželeni učinki se lahko pojavijo kot posledica odtegnitve spolnih hormonov.

Tabelarični pregled neželenih učinkov:

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena v skladu z MedDRA navedbo pogostnosti:
Zelo pogosti: ≥ 1/10
Pogosti: ≥ 1/100 do < 1/10

Občasni: ≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki: ≥ 1/10.000 do < 1/1.000
Zelo redki: < 1/10.000
Neznana: pogostnosti ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov

	Zelo pogosti	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**	**Zelo redki**	**Neznana**
Bolezni imunskega sistema			splošne alergijske reakcije (zvišana telesna temperatura, srbenje, eozinofilija, kožni izpuščaj	anaflaktične reakcije		
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje teka, povečanje teka		spremembe diabetičnega presnovnega statusa (zvečanje ali zmanjšanje vrednosti glukoze v krvi)		
Psihiatrične motnje		spremembe razpoloženja, depresija; motnje spanja				
Bolezni živčevja		glavobol, parestezija		vrtoglavica, prehodna disgevzija	Kot pri drugih zdravilih iz te skupine učinkovin, so poročali o zelo redkih primerih apopleksije hipofize, ki je sledila prvi aplikaciji levprorelina pri bolnikih z adenomom hipofize.	konvulzije idiopatska intrakranialna hipertenzija (*pseudotumor cerebri*) (glejte poglavje 4.4)
Srčne bolezni						podaljšanje QT (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Žilne bolezni	vročinski oblivi			spremembe v krvnem tlaku (hipertenzija ali hipotenzija), tromboza		

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				pljučna embolija		intersticijska bolezen pljuč
Bolezni prebavil		navzeja/bruhanje	driska			
Bolezni kože in podkožja			suha koža ali sluznice, znojenje ponoči	alopecija		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v kosteh	bolečine v sklepih in/ali bolečine v hrbtu, miastenija				demineralizacija kosti (glejte poglavje 4.4)
Bolezni sečil		nokturija, disurija, poliakiurija	retenca urina			
Motnje reprodukcije in dojk	zmanjšanje ali izguba: spolne sle in spolne potence, zmanjšanje velikosti mod	ginekomastija	bolečine v testisih			
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	povečano znojenje; reakcije na mestu injiciranja, npr. pordelost, bolečina, edem, srbenje, ki večinoma poneha celo v primeru, da se zdravljenje nadaljuje	utrujenost, periferni edem				
Preiskave	povečanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase, povišane vrednosti LDH, transaminaz (ALT, AST), gama-GT in alkalne fosfataze, kar je lahko tudi manifestacija bolezni same				

Obstajajo post-marketinška poročila o intersticijski pljučnici, v večini z Japonske.

Posebna opozorila
Odgovor na zdravljenje z zdravilom Leptoprol se lahko spremlja z merjenjem serumskih koncentracij testosterona, kisle fosfataze in PSA (za prostato specifičnega antigena). Koncentracije testosterona se po pričetku zdravljenja povečajo, vendar se v obdobju 2 tednov zmanjšajo. Po 2 – 4 tednih so dosežene koncentracije testosterona primerljive s tistimi, ki so bile zabeležene po bilateralni orhidektomiji, kjer so ostale konstantne ves čas zdravljenja.

Prehodno povečanje koncentracije kisle fosfataze se lahko pojavi v začetni fazi zdravljenja. Normalne koncentracije ali koncentracije, ki se približujejo normalnim, so običajno dosežene ponovno po nekaj tednih.

V redkih primerih je prišlo do abscesa zaradi injiciranja. Pri enem primeru abscesa zaradi injiciranja je bila opažena nezadostna absorpcija levprorelina iz depoja, zaradi česar je treba v takih primerih spremljati koncentracije testosterona.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,
Sektor za farmakovigilanco,
Nacionalni center za farmakovigilanco,
Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana,
Tel: +386 (0) 8 2000 500,
Faks: +386 (0) 8 2000 510,
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si,
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Zaenkrat niso opazili simptomov zastrupitve.

Zgodnja klinična preskušanja, v katerih so bolniki do dve leti prejemali dnevne odmerke levprorelinijevega acetata do 20 mg/dan, niso pokazala neželenih učinkov, ki bi se razlikovali od tistih, ki so jih opazili pri odmerku 1 mg na dan ali tri mesečni uporabi 11,25 mg.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Endokrino zdravljenje, analogi gonadotropin sproščujočih hormonov
Oznaka ATC : L02AE02

Levprorelinijev acetat, učinkovina zdravila Leptoprol, je sintetični analog naravnega GnRH »sproščujočega dejavnika« hipotalamusa, ki nadzoruje sproščanje gonadotropnih hormonov LH (luteinizirajočega hormona) in FSH (folikle-stimulirajočega hormona) iz prednjega režnja hipofize. Ti hormoni stimulirajo sintezo spolnih steroidnih hormonov.
Za razliko od fiziološkega GnRH, ki se iz hipotalamusa sprošča na pulzirajoč način, levprorelinijev acetat, poznan tudi kot agonist GnRH, med dolgotrajno terapevtsko uporabo v hipofizi neprekinjeno blokira receptorje GnRH ter jih tako po začetni kratkotrajni stimulaciji desenzitira (»*down regulation*«). Posledično pride do reverzibilne hipofizne supresije sproščanja hipofiznega gonadotropina.

Koncentracija testosterona se zniža in to posledično vpliva na rast karcinomnega tkiva prostate, ki ga običajno stimulira dihidrotestosteron, ki nastaja z redukcijo testosterona v celicah prostate.

Neprekinjena uporaba levprorelinijevega acetata vodi v zmanjšanje števila in/ali občutljivosti (tako imenovana »*down regulation*«) receptorjev v hipofizi in posledično do zmanjšanja koncentracij LH, FSH in DHT. V procesu se raven testosterona zmanjša na raven kastracije.

Antiandrogeni učinek in učinek inhibicije rasti karcinoma prostate sta bila dokazana tudi v študijah na živalih.

Glede na predklinične in klinične študije mesečno zdravljenje z levprorelinijevim acetatom po začetni stimulaciji zavira sproščanje gonadoprotina.

Pri ljudeh subkutana uporaba levprorelinijevega acetata povzroča začetno povečanje koncentracije LH (luteinizirajočega hormona) in FSH (folikle-stimulirajočega hormona), kar se kaže s prehodnim povečanjem koncentracij testosterona in dihidrotestosterona.

V posameznih primerih so v prvih 3 tednih zdravljenja opazili kratkotrajno simptomatsko poslabšanje klinične slike, zato je treba pri moških s karcinomom prostate razmisliti o adjuvantnem dajanju antiandrogenov.

Nasprotno pa dolgotrajno zdravljenje z levprorelinijevim acetatom povzroči zmanjšanje koncentracije LH in FSH pri vseh bolnikih; dosežene so koncentracije androgenov podobne tistim po bilateralni orhidektomiji. Te spremembe se pri večini bolnikov pojavijo dva do tri tedne po začetku zdravljenja in so prisotne ves čas zdravljenja. Zato je mogoče hormonsko dovzetnost karcinomov prostate in potencialno terapevtsko vrednost orhidektomije oceniti tudi z uporabo levprorelinijevega acetata. Če je potrebno, se lahko orhidektomijo nadomesti z uporabo levprorelinijevega acetata 1x mesečno. Po dosedanjih ugotovitvah je mogoče z dolgotrajno uporabo levprorelinijevega acetata (več kot 5 let) vzdrževati koncentracijo testosterona v kastracijskih vrednostih.

<u>Klinična učinkovitost</u>
V multicentrični randomizirani študiji faze III z levprorelinijevim acetatom je bilo ocenjenih 263 bolnikov z lokalno napredovalim rakom prostate stopenj T3-T4 ali pT3, N0, M0. 133 bolnikov je prejemalo kombinacijo radioterapije in androgenega deprivacijskega zdravljenja, 130 bolnikov pa je 3 leta prejemalo samostojno androgeno deprivacijsko zdravljenje z levprorelinijevim acetatom.
Upoštevajoč kriterije ASTRO (kriteriji Phoenix), je bil v skupini s kombiniranim zdravljenjem delež bolnikov brez napredovanja bolezni v 5 letih 60,9 % (64,7 %), v skupini, ki je prejemala le samostojno hormonsko zdravljenje pa 8,5 % (15,4 %) (p=0,0001; [p=0,0005]).
Upoštevajoč kriterije ASTRO je bilo tveganje za napredovanje bolezni 3,8-krat večje v skupini, ki je prejemala le samostojno hormonsko zdravljenje (95 % IZ [2,17; 6,49].
Upoštevajoč kriterije ASTRO in klinično ali biokemijsko vrednotenje je bila mediana obdobja brez napredovanja bolezni v skupini, ki je prejemala le samostojno hormonsko zdravljenje 641 dni (95 % IZ [626; 812]) proti 2.804 dni (95 % IZ [2.090; -]; p < 0,0001) v skupini, ki je prejemala kombinirano zdravljenje.
Med skupino, ki je prejemala kombinirano zdravljenje in skupino, ki je prejemala le samostojno androgeno deprivacijsko zdravljenje, ni bilo statistično pomembnih razlik v loko-regionalnem napredovanju (razmerje ogroženosti (HR) 3,6 [95 % IZ {1,9; 6,8}; p < 0,0001]), metastatskem napredovanju (p < 0,018) in preživetju brez metastaz (p = 0,018).
V tem preskušanju se je jasno izkazalo, da je kombinacija androgenega deprivacijskega zdravljenja z radioterapijo v obdobju 3 let superiorna v primerjavi s samostojnim androgenim deprivacijskim zdravljenjem.

Naslednja preskušanja kažejo, da je pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom prostate kombinirano zdravljenje z analogi LHRH prav tako superiorno v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z radioterapijo.

V randomizirano preskušanje RTOG 85-31 je bilo vključenih 977 bolnikov z lokalno napredovalim rakom prostate stopenj T1-T3 z metastazami v limfnih vozlih, ki so imeli preboj ali penetracijo raka prostate v semenske vezikle.
488 bolnikov je prejelo kombinacijo radioterapije z dolgotrajnim androgenim deprivacijskim zdravljenjem z goserelinom, medtem ko je 489 bolnikov prejemalo radioterapijo samostojno. Rezultati jasno kažejo, da je kombinirano zdravljenje superiorno v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z radioterapijo.
10-letno preživetje brez napredovanja bolezni je bilo 37 % proti 23 % ($p < 0,001$); preživetje brez napredovanja bolezni s koncentracijo PSA < 1,5 ng/ml je bilo 31 % proti 9 %, do lokalne ponovitve bolezni je prišlo pri 23 % bolnikov v primerjavi z 38 % ($p < 0,0001$) in metastaziranje se je pojavilo pri 24 % proti 39 % ($p < 0,0001$). Celokupno preživetje je bilo 49 % proti 39 % ($p = 0,002$); umrljivost, povezana z boleznijo, je bila 16 % proti 22 % ($p = 0,0052$).

Pri bolnikih z lokaliziranim rakom prostate z zmernim tveganjem za napredovanje je bila superiornost kombinacije radioterapije z androgenim deprivacijskim zdravljenjem z analogi LHRH v primerjavi z radioterapijo samostojno prikazana v naslednjem kliničnem preskušanju.

Randomizirana faza III kliničnega preskušanja RTOG 94-08 je bila izvedena z bolniki z lokaliziranim rakom prostate stopenj T1b, T1c, T2a ali T2b in s koncentracijo PSA ≤ 10 ng/ml.
Podskupina bolnikov z zmernim tveganjem, upoštevajoč kombinacijo razvrstitve na Gleason lestvici 6 in koncentracijo PSA od > 10 ng/ml do 20 ng/ml ali stopnjo T2b, je vključevala 524 bolnikov, ki so se zdravili po shemi kratkotrajnega androgenega deprivacijskega zdravljenja v obdobju 4 mesecev (2 meseca pred in 2 meseca v kombinaciji z radioterapijo) in 544 bolnikov v skupini z radioterapijo samostojno.
V podskupini z zmernim tveganjem so bolniki prejeli kombinacijo radioterapije in androgenega deprivacijskega zdravljenja z goserelinom ali levprorelinijevim acetatom, kar je bilo superiorno v primerjavi s skupino, ki je prejela radioterapijo samostojno.

Celokupno preživetje po 10 letih je bilo 61 % proti 54 % (razmerje ogroženosti 1,23, 95 % IZ [1,02-1,49; $p = 0,03$]). Umrljivost, povezana z boleznijo, je bila 3 % proti 10 % (razmerje ogroženosti 2,49, 95 % IZ [1,50-4,11; $p = 0,004$]) napredovanje, upoštevajoč biokemijske kriterije, je bilo 28 % proti 45 % (razmerje ogroženosti 1,79, 95 % IZ [1,45-2,21; $p < 0,001$]).

Uporabo pri bolnikih z lokaliziranim rakom prostate z visokim tveganjem podpirajo rezultati objavljenih kliničnih preskušanj, ki so vključevale radioterapijo v kombinaciji z LHRH agonisti, vključno z levprorelinijevim acetatom.
Vsi klinični podatki, objavljeni v petih kliničnih preskušanjih, jasno kažejo prednosti kombinacije radioterapije z agonisti LHRH (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 in D'Amico et al.,JAMA 2004). Jasno razlikovanje med vključenimi skupinami z lokalno napredovalim rakom prostate in lokalizirani karcinomom prostate z visokim tveganja, ni bilo mogoče. Klinični podatki kažejo, da ima radioterapija, ki ji sledi 3-letno zdravljenje z androgeno deprivacijo, prednost pred radioterapijo, ki ji sledi 6-mesečno zdravljenje z androgeno deprivacijo.

V kliničnih smernicah je priporočeno trajanje androgene deprivacije pri bolnikih s stopnjo T3 do T4 2-3 leta .

Pri bolnikih z metastatskim rakom, neodzivnim na kastracijo, je bila prikazana korist dodatnega zdravljenja, na primer z inhibitorji sinteze androgenov (npr. abirateronacetat), antiandogeni (npr. enzalutamid), taksani (npr. docetaksel ali paklitaksel) ali radioterapevtiki (npr. radij-223), kot dodatek agonistom LHRH, kot je levprorelinijev acetat.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aktivna učinkovina levprorelinijev acetat se iz polimera polilaktične kisline neprekinjeno sprošča v obdobju do 182 dni (26 tednov) po injiciranju zdravila Leptoprol biorazgradljivi implantat. Polimer se absorbira na enak način kot kirurška nit za šivanje.

V 2 urah po subkutani aplikaciji enkratnega odmerka zdravila Leptoprol so bile izmerjene najvišje serumske koncentracije levprorelina 5216 pg/ml (5,2 ng/ml).

AUC med 3-mesečnim zdravljenjem z zdravilom Leptoprol je bila 32,4 ng/ml*d.
Koncentracija učinkovine v serumu je merljiva do 182 dni (26 tednov) po uporabi.

Porazdelitveni volumen levprorelina je 36 1 pri moških; skupni očistek je 139,6 ml/min.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter so bile koncentracije levprorelina v razponu, kakršen je pri bolnikih z zdravimi ledvicami ali jetri. Pri nekaterih bolnikih s kroničnim ledvičnim popuščanjem so izmerili višje serumske koncentracije levprorelina. Vendar pa se ne zdi, da bi bile te ugotovitve klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije zdravila Leptoprol so pokazale učinke na reproduktivne organe, kar je bilo pričakovati glede na znane farmakološke lastnosti levprorelina.

Kancerogenost
Pri podganah so po subkutanem dajanju injekcij pri odmerkih 0,6 - 4 mg/kg/dan v obdobju 12 in 24 mesecev opazili od odmerka odvisno povečanje hipofiznih adenomov. Takega učinka niso opazili pri miših v obdobju 24 mesecev.

Mutagenost
Študije levprorelinijevega acetata v pogojih *in vitro* in *in vivo* za odkrivanje genskih in kromosomskih mutacij niso dale dokazov o mutagenem potencialu.

Toksičnost za razmnoževanje
V študijah reproduktivne toksičnosti na kuncih so opazili povečano smrtnost zarodkov in zmanjšano težo zarodkov. Učinki na smrt zarodka so pričakovana posledica farmakodinamičnih učinkov te učinkovine.

Lokalno prenašanje
Predklinične študije na psih in kuncih so pokazale dobro lokalno prenašanje zdravila Leptoprol.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polilaktična kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena plastična brizga iz polikarbonata z batom iz akrilonitril-butadien-stirenskega kopolimera in iglo, zapečateno v vrečki iz polietilentereftalat/aluminij/PE folije.

Velikosti pakiranj:
1 x 1 implantat s 5 mg levprorelina (v obliki levprorelinijevega acetata)
2 x 1 implantat s 5 mg levprorelina (v obliki levprorelinijevega acetata)
3 x 1 implantat s 5 mg levprorelina (v obliki levprorelinijevega acetata)
5 x 1 implantat s 5 mg levprorelina (v obliki levprorelinijevega acetata)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01952/001-004

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 18.12.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 28.11.2019

10 DATUM REVIZIJE BESEDILA

5.7.2022