

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Leuprorelin Sandoz 5 mg implantát

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý implantát obsahuje 5 mg leuprorelínu (vo forme leuprorelíniumacetátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Implantát.

Biela až jemne žltkastá tyčinka cylindrického tvaru (dĺžka 10 mm) v naplnenej injekčnej striekačke.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Paliatívna liečba pacientov s pokročilým, hormonálne závislým karcinómom prostaty.
- Liečba lokálne pokročilého, hormonálne závislého karcinómu prostaty, súbežne s rádioterapiou a po nej.
- Liečba lokalizovaného, hormonálne závislého karcinómu prostaty u pacientov so stredne a vysoko rizikovým profilom v kombinácii s rádioterapiou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Indikácia liečby má byť stanovená a dlhodobý monitoring liečby má byť prevedený lekárom so skúsenosťami s liečbou nádorov.

Odporúčaná dávka je 5 mg leuprorelínu podaných v jednej dávke raz za 3 mesiace.

Ak sa vo výnimočných prípadoch oddiali podanie lieku o dobu do 4 týždňov, u väčšiny pacientov by nemal byť narušený terapeutický účinok (pozri časť 5.2).

##### *Osobitné populácie*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene, ani u starších ľudí nie je potrebná úprava dávkovania.

##### *Pediatrická populácia*

Leuprorelin Sandoz 5 mg je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich, pozri časť 4.3.

Leuprorelin Sandoz 5 mg sa môže používať na neoadjuvantnú alebo adjuvantnú liečbu lokálne pokročilého, hormonálne citlivého karcinómu prostaty, ako aj lokalizovaného karcinómu prostaty u pacientov so stredne a vysoko rizikovým profilom v kombinácii s rádioterapiou.

##### Spôsob podávania

Leuprorelin Sandoz 5 mg implantát majú pripravovať a podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí sú oboznámení s týmito postupmi.

Implantát sa vpichne subkutánne do prednej brušnej steny.

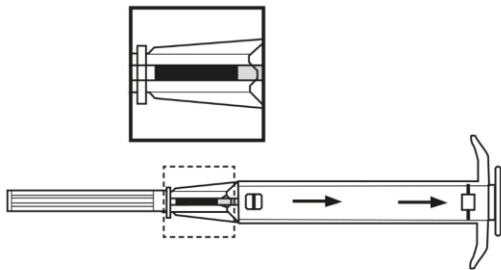
Pred podaním injekcie sa môže podať lokálne anestetikum.

Odporúča sa podávanie antiandrogénnych látok ako prídavnej liečby 5 dní pred začatím podávania Leuprorelinu Sandoz 5 mg implantát (pozri časť 4.4).

#### Pokyny na použitie

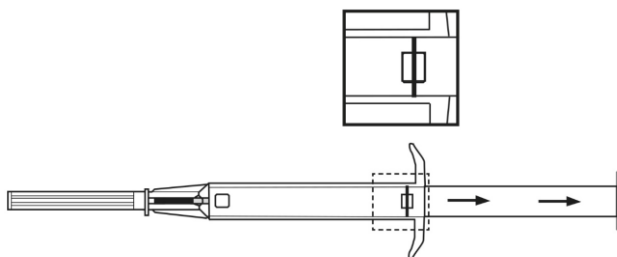
Pozorne si prečítajte pokyny na použitie, pretože tento aplikátor môže byť iný, než na aký ste zvyknutý.

1. Vydezinfikujte miesto podania injekcie na prednej strane brušnej steny pod líniou pupka.
2. Vyberte aplikátor zo sterilného vrečka a skontrolujte, či je implantát viditeľný v zásobníku (pozri orámovanú oblasť). Kvôli kontrole, pozrite si aplikátor oproti svetlu alebo jemne ním potraсте.

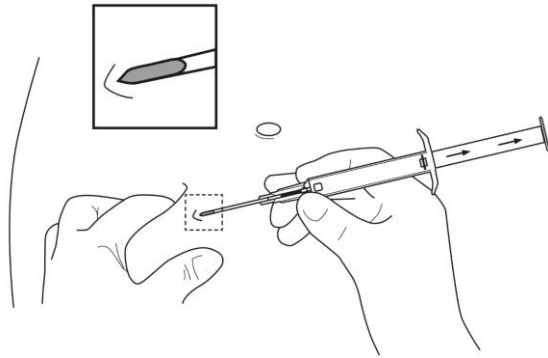


3. Piest z aplikátora **úplne vytiahnite pokiaľ neuvidíte čiaru v druhom okienku**.

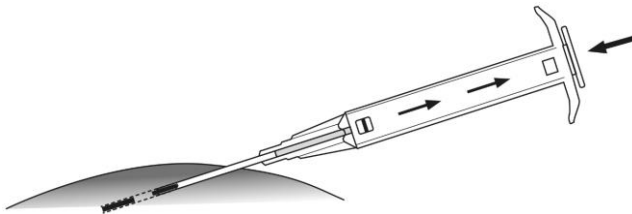
**Všimnite si, prosím:** Piest je možné zatlačiť podať implantát len v prípade, že bol predtým **úplne vytiahnutý!**



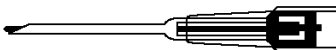
4. Potom odstráňte ochranný kryt z ihly aplikátora.
5. Držte telo aplikátora jednou rukou. Druhou rukou stlačte pacientovi kožu na prednej strane brušnej steny pod líniou pupka. Pozri obrázok. **Vpichnete celú ihlu s otvorom ihly smerujúcim nahor.** Vpichnete pod miernym uhlom, takmer paralelne s povrchom kože, do podkožného tkaniva.



6. Opatrne **povyťahnite** injekčnú striekačku približne **1 cm späť**. Tým sa vytvorí kanálik pre vpichnutie implantátu.
7. Aby ste vpichli implantát do vytvoreného kanálika, zatlačte piest **na doraz**, až pokým nezapadne na miesto a je **počuť kliknutie**.



8. Vytiahnite injekčnú ihlu. Aby ste sa uistili, že implantát bol zavedený správne, skontrolujte, či je svetlo modrý koniec piestu viditeľný na hrote injekčnej ihly.



Na začiatku liečby a po 3-mesačnom používaní Leuprorelu Sandoz 5 mg implantátu sa musia stanoviť hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a celkové koncentrácie testosterónu v sére. Karcinóm prostaty je citlivý na androgény, ak po 3 mesiacoch sú koncentrácie testosterónu na kastrovej úrovni ( $\leq 0,5$  ng/ml) a klesnú hodnoty PSA. Skorý výrazný pokles v hodnotách PSA (približne 80% z východiskovej hodnoty) je možné považovať za dobrý prognostický indikátor dlhodobej odpovede na vymiznutie androgénov. Následne je indikovaná hormonálno-ablatívna liečba (napr. Leuprorelín Sandoz 5 mg implantát).

Pokiaľ hodnoty PSA zostanú nezmenené alebo stúpnu u pacientov so supresiou testosterónu, karcinóm prostaty nie je citlivý na liečbu androgénom. V takýchto prípadoch nie je vhodné pokračovať v hormonálno-ablatívnej liečbe.

Ak sa však u pacienta zaznamenala klinická odpoveď (napr. zmiernenie bolesti a príznakov dyzúrie, zmenšenie veľkosti prostaty), výsledok sa musí zvážiť ako falošne negatívny. V týchto zriedkavých prípadoch sa má s podávaním Leuprorelu Sandoz 5 mg implantát pokračovať ďalšie 3 mesiace a následne znova skontrolovať hodnoty PSA; okrem toho sa majú u pacienta veľmi pozorne monitorovať klinické symptómy.

Liečba pokročilého, hormonálne závislého karcinómu prostaty s Leuprorelinom Sandoz 5 mg implantát je obvykle dlhodobá.

Klinické údaje ukázali, že pri lokálne pokročilom, hormonálne citlivom karcinóme prostaty je rádioterapia a následná 3-ročná androgénna deprivácia vhodnejšia ako rádioterapia s následnou 6-mesačnou androgénnou depriváciou (pozri časť 5.1). Podľa štandardných liečebných postupov, je pre pacientov (T3 - T4) liečených rádioterapiou odporúčaná dĺžka liečby formou androgénnej deprivácie 2 - 3 roky.

U pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty so stredne rizikovým profilom sa odporúča kombinácia rádioterapie s androgénnou depriváciou agonistami LHRH počas 4 až 6 mesiacov, zatiaľ čo u pacientov s vysokorizikovým profilom sa odporúčajú 2 až 3 roky.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, alebo na iný analóg hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Pri potvrdenej nezávislosti karcinómu od hormónov je Leuprorelinom Sandoz 5 mg implantát kontraindikovaný u žien a pediatrických pacientov.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pacienti s hypertenziou sa majú starostlivo sledovať.

U pacientov liečených agonistami LHRH, ako leuprorelín, existuje zvýšené riziko vzniku depresie (ktorá môže byť závažná). Pacienti musia byť o tomto riziku informovaní a vhodne liečení, ak sa objavia príznaky.

Boli pozorované alergické a anafylaktické reakcie. Zahŕňajú lokálne reakcie v mieste vpichu injekcie a systémové príznaky.

V sledovaní po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených leuprorelínacetátom pozorované kŕče s alebo bez anamnézy epilepsie, kŕčov alebo predispozičných faktorov.

Po chirurgickej kastrácii nevyvoláva leuprorelín žiadny ďalší pokles hladín testosterónu.

Pacienti s rizikom neurologických komplikácií, metastázou v chrbtici a obštrukciou močových ciest majú počas prvých týždňov liečby ostať čo najdlhšie hospitalizovaní a byť nepretržite sledovaní z dôvodu krátkodobého zvýšenia sérových koncentrácií testosterónu na začiatku liečby, čo môže dočasne zhoršiť určité príznaky ochorenia.

Počas začiatkovej fázy liečby sa má zvážiť podávanie ďalšieho vhodného antiandrogénu na zmiernenie možného druhotného následku počiatočného nárastu hladiny testosterónu a zhoršenia klinických príznakov.

Úspešnosť liečby sa má pravidelne sledovať (a to hlavne ak existuje záznam o progresii napriek vhodnej liečbe) klinickými prehliadkami (digitálne rektálne vyšetrenie prostaty, ultrazvuk, skeletálna scintigrafia, počítačová tomografia) a kontrolovaním hladiny fosfatáz a/alebo prostatického špecifického antigénu (PSA) koncentrácií testosterónu v sére.

Hypogonádizmus vyskytujúci sa pri dlhodobej liečbe s analógmi LHRH a/alebo orchiektómia môžu viesť k osteoporóze so zvýšeným rizikom vzniku zlomenín, pričom rozvoj osteoporózy bol výraznejší po orchiektómii, so zvýšenými hladinami kortizolu, než po podávaní analógov LHRH. U vysoko rizikových pacientov môže doplnkové podávanie bisfosfonátov pomôcť predísť demineralizácii kostí.

Liečba potláčajúca androgény môže predĺžiť QT interval.

U pacientov s predĺženým QT intervalom v anamnéze alebo s rizikovými faktormi preň a u pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré môžu predlžovať QT interval (pozri časť 4.5), musí lekár pred začatím liečby Leuprorelinom Sandoz 5 mg implantát zhodnotiť pomer prínosu a rizika, vrátane potenciálu vzniku *torsade de pointes*.

#### Metabolické zmeny

U mužov, ktorí dostávali agonisty LHRH, bola hlásená hyperglykémia a zvýšené riziko vzniku diabetu. Hyperglykémia môže byť prejavom rozvoja diabetu mellitus alebo zhoršenia kontroly glykémie u pacientov s diabetom. U pacientov liečených agonistami LHRH sa majú pravidelne sledovať hladiny glukózy a/alebo glykozylovaného hemoglobínu (HbA1c) v krvi a má sa postupovať v súlade so súčasnými odporúčaniami pre liečbu hyperglykémie alebo diabetu. Metabolické zmeny súvisiace s agonistami LHRH môžu tiež zahŕňať steatózu pečene.

#### Idiopatická intrakraniálna hypertenzia

U pacientov liečených leuprorelinom sa hlásila idiopatická intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri). Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy a príznaky idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie, vrátane závažnej a opakujúcej sa bolesti hlavy, porúch videnia a tinitu. Pri výskyte idiopatickej intrakraniálnej hypertenzie sa má zvážiť ukončenie liečby leuprorelinom.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou leuprorelinom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné. V čase predpisovania lieku je potrebné pacientov upozorniť na možné prejavy a príznaky závažných kožných reakcií a starostlivo ich sledovať. Ak sa objavia prejavy a príznaky poukazujúce na tieto reakcie, treba leuprorelín okamžite vysadiť a (podľa potreby) zvážiť inú možnú liečbu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Keďže liečba potláčajúca androgény môže predĺžiť QT interval, súbežné použitie Leuprorelinu Sandoz 5 mg implantát s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval alebo s liekmi, ktoré môžu indukovať *torsades de pointes*, akými sú trieda IA (napr. chinidín, disopyramid) alebo trieda III (napr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiarytmiká, metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď., musí byť starostlivo zvážené (pozri časť 4.4).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Leuprorelin Sandoz 5 mg implantát je určený len na použitie u pacientov mužského pohlavia.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Tento liek môže natoľko pozmeniť schopnosť reagovať, dokonca aj pri správnom používaní, že schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje je narušená. Je to kvôli únave, ktorá sa u niektorých pacientov vyskytuje najmä na začiatku liečby, čo môže byť spôsobené aj prítomnosťou nádorového ochorenia. V ešte väčšej miere toto platí pri kombinácii tohto lieku s alkoholom.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Na začiatku obvykle nastane krátkodobý nárast koncentrácie testosterónu v sére, čo môže dočasne zhoršiť niektoré príznaky ochorenia (bolesť kostí alebo jej nárast, obštrukcia močových ciest s jej následkami, stiahnutie miechy, svalová slabosť v nohách, lymfatický edém). Tento nárast príznakov zvyčajne spontánne ustúpi bez toho, aby sa musela prerušiť liečba Leuprorelinom Sandoz 5 mg implantát.

V dôsledku vysadenia pohlavných hormónov sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky .

Zoznam vedľajších reakcií v tabuľke:

Vedľajšie účinky sú zoradené do tried orgánových systémov a na základe frekvencie podľa konvencií MedDRA:

Veľmi časté:  $\geq 1/10$

Časté:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$

Menej časté:  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$

Zriedkavé:  $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$

Veľmi zriedkavé:  $< 1/10\ 000$

Neznáme: frekvenciu nemožno určiť z dostupných údajov

|                                     | Veľmi časté | Časté  | Menej časté   | Zriedkavé  | Veľmi zriedkavé  | Neznáme  |
|-------------------------------------|-------------|--|---|--|--|--|
| <b>Poruchy imunitného systému</b>   |             |  | celkové alergické reakcie (horúčka, svrbenie, eozinofília, kožná vyrážka) | anafylaktické reakcie  |  |  |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b> |             | znižovaná chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla |   | zmeny metabolického stavu u diabetikov (zvýšenie alebo zníženie hladín glukózy v krvi) |  |  |
| <b>Psychické poruchy</b>            |             | zmeny nálad, depresia, poruchy spánku          |   |  |  |  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    |             | bolesť hlavy, parestézia                       |   | vertigo, prechodná dysgeúzia   | Tak ako aj pri iných liekoch v tejto skupine liečiv, boli zaznamenané hlásenia o veľmi zriedkavých prípadoch výskytu | kŕče, Idiopatická intrakraniálna hypertenzia ( <i>pseudotumor cerebri</i> ) (pozri časť 4.4) |

|   |                 |  |                                       |   |  |   |
|---|-----------------|--|---------------------------------------|---|--|---|
|   |                 |  |                                       |   | apoplexie hypofýzy po úvodnom podaní leuprorelínu u pacientov s adenómom hypofýzy. |   |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>                          |                 |  |                                       |   |  | predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)   |
| <b>Poruchy ciev</b>   | návaly horúčavy |  |                                       | zmeny hodnôt krvného tlaku (hypertenzia alebo hypotenzia), trombóza |  |   |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>            |                 |  |                                       | pľúcna embólia  |  | intersticiálne ochorenie pľúc   |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>                        |                 | nauzea/vracanie                        | hnačka                                |   |  |   |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>                          |                 |  | suchosť kože a slizníc, nočné potenie | alopécia  |  | Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN) (pozri časť 4.4), toxická kožná erupcia, multiformný erytém |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | bolesť kostí    | bolesť kĺbov a/alebo chrbta, myasténia |                                       |   |  | demineralizácia kostí (pozri časť 4.4)  |
| <b>Poruchy obličiek</b>   |                 | noktúria, dyzúria,                     | retencia moču                         |   |  |   |

|   |  |   |                   |  |  |  |
|---|--|---|-------------------|--|--|--|
| <b>a močových ciest</b>                           |  | polakizúria   |                   |  |  |  |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>   | zníženie alebo strata libida a pohlavnej schopnosti, zmenšenie semenníkov  | gynekomas-tia   | bolesť semmeníkov |  |  |  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> | zvýšené potenie, reakcie v mieste podania injekcie, napr. začervenanie, bolesť, edém, svrbenie ktoré zvyčajne vymiznú aj počas liečby. | únava, periférny edém   |                   |  |  |  |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>           | nárast telesnej hmotnosti  | úbytok telesnej hmotnosti, zvýšenie hladín LDH, transamináz (ALT, AST), gama glutamyl-transferázy a alkalickej fosfatázy, ktoré môže byť aj prejavom základného ochorenia |                   |  |  |  |

Hlavne v Japonsku sa po uvedení lieku na trh vyskytli hlásenia o intersticiálnej pneumónii.

Osobitné poznámky

Odpoveď na liečbu Leuprorelinom Sandoz 5 mg implantát je možné monitorovať meraním sérových koncentrácií testosterónu, kyslej fosfatázy a PSA (prostatický špecifický antigén). Na začiatku liečby



hladiny testosterónu najskôr stúpnu, ale následne v priebehu 2 týždňov poklesnú. Po 2 - 4 týždňoch sú dosiahnuté koncentrácie testosterónu porovnateľné s koncentraciami pozorovanými po bilaterálnej orchiektómii, a ostanú potom konštantné počas celého obdobia liečby.

V začiatkovej fáze liečby sa môže vyskytnúť prechodné zvýšenie hladín alkalickej fosfatázy. Normálne hladiny alebo hladiny blížiac sa k normálu sa zvyčajne opätovne dosiahnu po niekoľkých týždňoch.

V zriedkavých prípadoch sa vyskytol absces v mieste podania. V jednom prípade abscesu v mieste podania sa pozorovala neadekvátne absorpcia leuprorelínu z depotnej formy. V týchto prípadoch sa má preto sledovať hladina testosterónu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Doposiaľ neboli pozorované žiadne príznaky intoxikácie.

Aj keď boli podané denné dávky leuprorelíniumacetátu do 20 mg po dobu dvoch rokov, ako v prípade prvých klinických štúdií, nespozorovali sa žiadne ďalšie alebo nové nežiaduce účinky než tie, ktoré sa vyskytli po podávaní dennej dávky 1 mg alebo po trojmesačnom podávaní dávky 11,25 mg.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormóny a príbuzné liečivá, analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín  
ATC kód: L02AE02

Leuprorelíniumacetát, liečivo lieku Leuprorelín Sandoz 5 mg implantát, je syntetický analóg prirodzene sa vyskytujúceho hypotalamového hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH), ktorý kontroluje uvoľňovanie gonadotropných hormónov - LH (luteinizačný hormón) a FSH (hormón stimulujúci folikuly) z predného laloku hypofýzy. Tieto hormóny postupne stimulujú syntézu gonádových steroidov.

Na rozdiel od fyziologického LHRH, ktorý sa pulzne uvoľňuje v hypotalame, leuprorelíniumacetát - známy aj ako agonista LHRH počas dlhodobej liečby kontinuálne blokuje receptory LHRH v hypofýze, a tým po úvodnej krátkodobej stimulácii vyvolá ich „down regulation“. V dôsledku toho dôjde k reverzibilnej supresii uvoľňovania gonadotropínu v hypofýze s následným znížením koncentrácií testosterónu.

Koncentrácia testosterónu je znížená a to ovplyvňuje rast karcinómu tkaniva prostaty, ktoré je prirodzene stimulované dihydrotestosterónom, tvoreným redukciou testosterónu v bunkách prostaty.

Kontinuálne podávanie leuprorelíniumacetátu vedie k zníženiu počtu a/alebo citlivosti (tiež nazývané "down regulation") receptorov v hypofýze, a následne k zníženiu koncentrácií LH, FSH a DHT. Hladiny testosterónu postupne klesnú na hodnoty kastrovej úrovne.

V skúšaniach na zvieratách sa dokázal antiandrogénny účinok a inhibícia rastu karcinómu prostaty.

Podľa predklinických a klinických štúdií mesačná liečba leuprorelíniumacetátom po úvodnej stimulácii inhibuje uvoľňovanie gonadotropínu.

U mužov spôsobuje subkutánne podávanie leuprorelíniacetátu úvodné zvýšenie hodnoty LH (luteinizačný hormón) a FSH (hormón stimulujúci folikuly), čo sa prejaví prechodným zvýšením koncentrácií testosterónu a dihydrotestosterónu.

Počas prvých 3 týždňov liečby sa v ojedinelých prípadoch pozorovalo pridružené krátkodobé zhoršenie ochorenia. U mužov s karcinómom prostaty sa má zväžiť adjuvantné podávanie antiandrogénov.

Naopak dlhodobá liečba leuprorelíniacetátom spôsobuje pokles koncentrácií LH a FSH u všetkých pacientov; výsledné dosiahnuté koncentrácie androgénov u mužov sú podobné tým, ktoré sa vyskytujú po bilaterálnej orchiektómii. Tieto zmeny sa vyskytujú zvyčajne 2 - 3 týždne po začatí liečby a prejavujú sa počas celého trvania liečby. Preto leuprorelíniacetát možno použiť aj na zistenie hormonálnej citlivosti karcinómu prostaty a možnej prospešnosti liečby orchiektómiou. Ak je to potrebné, orchiektómiu je možné nahradiť mesačným podávaním leuprorelíniacetátu. Doposiaľ bolo možné udržať kastračné hladiny testosterónu po kontinuálnom podávaní leuprorelíniacetátu počas 5 rokov.

#### Klinická účinnosť

V multicentrickej, randomizovanej štúdií fázy III s leuprorelíniacetátom bolo hodnotených 263 pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty štádia T3-T4 alebo pT3, N0, M0. 133 pacientov dostávalo kombináciu rádioterapie s androgénnou depriváciou a 130 pacientov iba androgénnu depriváciu leuprorelíniacetátom počas 3 rokov.

Na základe ASTRO (Phoenix kritériá), bolo pozorované prežívanie bez progresie počas 5 rokov u 60,9% (64,7%) pri kombinovanej liečbe v porovnaní s 8,5% (15,4%) v skupine liečenej samotnou hormonálnou liečbou ( $p = 0,0001$ ; [ $p = 0,0005$ ]).

Na základe kritérií ASTRO, riziko progresie bolo 3,8-krát vyššie v skupine so samotnou hormonálnou liečbou (95% interval spoľahlivosti IS [2,17; 6,49]).

Medián klinického alebo biochemického prežívania bez progresie podľa kritérií ASTRO bol 641 dní (95% IS [626; 812]) v skupine so samotnou hormonálnou liečbou oproti 2804 dňom (95% IS [2090; -]);  $p < 0,0001$  v skupine s kombinovanou liečbou.

Neboli pozorované štatisticky významné rozdiely týkajúce sa lokoregionálnej progresie (pomer rizík, HR 3,6 [95% IS {1,9; 6,8};  $p < 0,0001$ ]), progresie metastáz ( $p < 0,018$ ) ani prežívania bez metastáz ( $p = 0,018$ ) medzi skupinou s kombinovanou liečbou a skupinou so samotnou androgénnou depriváciou.

V tomto skúšaní sa jednoznačne preukázalo, že kombinácia androgénnej deprivácie s rádioterapiou počas 3 rokov je lepšia v porovnaní so samotnou androgénnou depriváciou.

Nasledujúce skúšania ukázali, že kombinovaná liečba s analógmi LHRH je tiež prínosnejšia v porovnaní so samotnou rádioterapiou u pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty.

Do randomizovaného RTOG 85-31 skúšania bolo zaradených 977 pacientov s lokálne pokročilým karcinómom prostaty štádia T1-T3 s metastázami do lymfatických uzlín, s presahom nádoru cez puzdro prostaty alebo penetráciou karcinómu prostaty do semeníkov.

488 pacientov dostávalo kombináciu rádioterapie s dlhodobou androgénnou depriváciou goserelínom, zatiaľ čo 489 pacientov dostávalo samotnú rádioterapiu.

Výsledky boli jednoznačne v prospech kombinovanej terapie v porovnaní so samotnou rádioterapiou.

10-ročné prežívanie bez progresie sa pozorovalo u 37% oproti 23% ( $p < 0,001$ ); prežívanie bez progresie s hodnotou PSA  $< 1,5$  ng/ml bolo 31% oproti 9%, opätovný lokálny výskyt u 23% oproti 38% ( $p < 0,0001$ ) a progresia s metastázami u 24% oproti 39% ( $p < 0,0001$ ).

Celkové prežívanie bolo 49% oproti 39% ( $p = 0,002$ ) a mortalita špecifická pre ochorenie bola 16% oproti 22% ( $p = 0,0052$ ).

V nasledujúcich klinických skúšaniach u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty so stredne rizikovým profilom sa preukázal prospech v kombinácii rádioterapie a androgénnej deprivácie s analógmi LHRH oproti samotnej rádioterapii.

Randomizované klinické skúšanie fázy III RTOG 94-08 bolo vykonané u pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty štádia T1b, T1c, T2a alebo T2b a hodnotou PSA  $\leq 10$  ng/ml.

V podskupine pacientov so stredne izikovým profilom definovaným podľa Gleasonovho skóre 6 spolu s PSA hodnotou v rozpätí od > 10 ng/ml do 20 ng/ml alebo štádiom T2b bolo zahrnutých 524 pacientov do skupiny krátkodobo liečenej androgénnou depriváciou počas 4 mesiacov (2 mesiace pred a 2 mesiace v kombinácii s rádioterapiou) a 544 pacientov do skupiny so samotnou rádioterapiou.

V podskupine so stredne rizikovým profilom, v skupine dostávajúcej kombináciu rádioterapie a androgénnej deprivácie goserelínom alebo leuprorelíniacetátom bol pozorovaný prospech oproti skupine liečenej samotnou rádioterapiou.

Celkové prežívanie po 10 rokoch bolo 61% oproti 54% (HR 1,23, 95% IS [1,02-1,49; p = 0,03]). Mortalita špecifická pre ochorenie bola zaznamenaná u 3% oproti 10% (HR 2,49, 95% IS [1,50-4,11; p = 0,004]) a biochemická progresia 28% oproti 45% (HR 1,79, 95% IS [1,45-2,21; p < 0,001]).

U pacientov s lokalizovaným karcinómom prostaty s vysoko rizikovým profilom je použitie založené na publikovaných klinických skúšaní kombinácie rádioterapie a liečbou agonistami LHRH, vrátane leuprorelíniacetátu.

Klinické údaje uverejnené z piatich klinických skúšaní jasne preukázali výhody kombinácie rádioterapie s agonistami LHRH ((EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 und D'Amico et al., JAMA 2004). Nebola možná presná diferenciacia študovanej populácie medzi indikáciami lokálne pokročilého karcinómu prostaty a lokalizovaného karcinómu prostaty s vysoko rizikovým profilom.

Klinické údaje preukázali, že by sa mala preferovať rádioterapia nasledovaná 3 ročnou androgénnou depriváciou oproti rádioterapii s následnou 6 mesačnou androgénnou depriváciou.

V klinických smerniciach sa odporúča dĺžka androgénnej deprivácie 2-3 roky u pacientov so štádiom T3 až T4.

U pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným voči kastrácii sa ukázalo prínosom použitie ďalších látok, ako sú inhibítory syntézy androgénu (napr. abiraterónacetát), antiandrogénov (napr. enzalutamid), taxánov (npr. docetaxel alebo paklitaxel) alebo rádioterapeutických látok (napr. rádium-223) spolu s agonistami LHRH, ako je leuprorelíniacetát.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po zavedení Leuprorelínu Sandoz 5 mg implantát sa liečivo leuprorelíniacetát priebežne uvoľňuje z polyméru kyseliny mliečnej počas obdobia 182 dní (26 týždňov). Polymér sa absorbuje rovnakým spôsobom ako chirurgický stehový materiál.

V priebehu 2 hodín po jednorazovej subkutánnej aplikácii Leuprorelínu Sandoz 5 mg implantát sa namerali maximálne sérové hladiny leuprorelínu 5216 pg/ml (5,2 ng/ml).

Plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) počas 3-mesačnej liečby s Leuprorelínom Sandoz 5 mg implantát bola 32,4 ng/ml.d. Hladiny leuprorelínu v sére sú detekovateľné ešte 182 dní (26 týždňov) po jeho podaní.

Distribučný objem leuprorelínu u mužov je 36 l; celkový klírens je 139,6 ml/min.

U pacientov s poruchami funkcie obličiek alebo pečene boli namerané hladiny leuprorelínu v rámci rozsahu, ktorý sa pozoroval u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene. U niektorých pacientov s chronickým renálnym zlyhaním boli namerané vyššie hladiny leuprorelínu. Toto zistenie sa však nezdá byť klinicky významné.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie s leuprorelíniacetátom preukázali účinky na reprodukčné orgány, čo sa predpokladalo na základe známych farmakologických vlastností leuprorelínu.

### *Karcinogenita*

U potkanov sa pozorovalo po subkutánnom injekčnom podaní dávok 0,6 - 4 mg/kg/deň počas 12 a 24 mesiacov dávkovo-závislé zväčšenie adenómu hypofýzy. U myši sa tento účinok nepozoroval v priebehu 24 mesačného podávania.

### *Mutagenita*

*In vitro* a *in vivo* štúdie s leuprorelíniacetátom zamerané na detekciu genetických a chromozómových mutácií neodhalili žiadny mutagénny potenciál.

### *Reprodukčná toxicita*

V reprodukčných štúdiách toxicity na králikoch sa pozorovalo zvýšenie mortality pre plod a zníženie telesnej hmotnosti plodu. Účinky na fetálnu mortalitu sú predpokladaný následok farmakodynamického účinku tohto liečiva.

### *Lokálna tolerancia*

Predklinické štúdie na psoch a králikoch preukázali dobrú lokálnu znášanlivosť Leuprorelinu Sandoz 5 mg implantátu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

kyselina polymliečna

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Plastová naplnená injekčná striekačka (polykarbonát) s piestom (akrylonitril-butadién-styrénový kopolymér) a injekčnou ihlou uzavretá vo vrecku, ktoré je pokryté fóliou (polyetylén tereftalát/hliník/PE kompozit).

Veľkosti balenia: 1 x 1 implantát s 5 mg leuprorelínu (vo forme acetátu)

2 x 1 implantát s 5 mg leuprorelínu (vo forme acetátu)

3 x 1 implantát s 5 mg leuprorelínu (vo forme acetátu)

5 x 1 implantát s 5 mg leuprorelínu (vo forme acetátu)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Lubľana  
Slovinsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

56/0564/09-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. september 2009  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. november 2016

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024