

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Toletate

11,25 mg implantát v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý implantát obsahuje 10,72 mg leuprorelínu (vo forme 11,25 mg leuprorelínium-acetátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Implantát v naplnenej injekčnej striekačke.

Biela až takmer biela tyčinka cylindrického tvaru (približné rozmery: dĺžka 17,8 mm, priemer 1,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Toletate sa používa u mužov v nasledujúcich indikáciách:

Na symptomatickú liečbu pokročilého hormonálne závislého karcinómu prostaty.

Na liečbu lokálne pokročilého, hormonálne závislého karcinómu prostaty; ako prídavná liečba počas rádioterapie a po nej.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Aplikujte 1 implantát raz za 3 mesiace.

Spôsob podávania

Toletate majú podávať len zdravotnícki pracovníci.

Toletate sa vpichuje subkutánne pod kožu v oblasti brucha.

Výsledky štúdie na zvieratách (trombóza malých ciev distálne od miesta podania) naznačujú, že je potrebné vyhnúť sa náhodnej intraarteriálnej injekcii.

U pacientov s karcinómom prostaty možno v liečbe analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) pokračovať aj po vyvinutí kastračnej rezistencie, pokiaľ sa zabezpečí súlad s príslušnými liečebnými postupmi.

Liečba pokročilého, hormonálne závislého karcinómu prostaty liekom Toletate je obvykle dlhodobá. Klinické údaje ukázali, že pri lokálne pokročilom, hormonálne závislom karcinóme prostaty je 3-ročná androgénna deprivačná liečba používaná súčasne s rádioterapiou a po nej vhodnejšia ako 6-mesačná androgénna deprivačná liečba (pozri tiež časť 5.1). Podľa štandardných liečebných postupov, je pre pacientov (T3 - T4) liečených rádioterapiou odporúčaná dĺžka liečby formou androgénnej deprivácie 2 - 3 roky.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na leuprorelín alebo iný analóg LHRH, na kyselinu polymliečnu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- Potvrdená nezávislosť karcinómu od hormónov,
- Toletate nie je určený na použitie u žien a pediatrických pacientov a vo všeobecnosti je kontraindikovaný počas tehotenstva a dojčenia.

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.

V sledovaní po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených leuprorelíniom-acetátom pozorované záchvaty a tieto udalosti boli hlásené u detí aj dospelých s alebo bez anamnézy epilepsie, kŕčov alebo rizikových faktorov pre kŕče.

Použitie lieku Toletate môže viesť k pozitívnym výsledkom v dopingových testoch.

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 počiatkovej nárustu 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) a koncentrácie testosterónu v sére.

Dlhodobá androgénna deprivácia analógmi LHRH alebo orchiektómia je spojená so zvýšeným rizikom demineralizácie kostí, ktorá môže u vysokorizikových pacientov viesť k osteoporóze a zvýšenému riziku vzniku zlomenín.

Metabolické zmeny a kardiovaskulárne riziko

Epidemiologické údaje ukázali, že liečba analógmi LHRH je spojená so zmenami metabolizmu (zníženie glukózovej tolerancie alebo zhoršenie už existujúceho diabetes mellitus) a môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych ochorení. Prospektívne údaje však nepotvrdili súvislosť medzi liečbou analógmi LHRH a zvýšením kardiovaskulárnej mortality. Pacienti s cukrovkou a pacienti so zvýšeným rizikom metabolických alebo kardiovaskulárnych ochorení majú byť počas liečby liekom Toletate starostlivo sledovaní. Metabolické zmeny súvisiace s agonistami GnRH môžu tiež zahŕňať steatózu pečene.

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 liekom Toletate zhodnotiť pomer prínosu a rizika, vrátane potenciálu vzniku *torsade de pointes*.

Idiopatická intrakraniálna hypertenzia

U pacientov liečených leuprorelínom 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 leuprorelínom.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

V súvislosti s liečbou leuprorelínom 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

Keďže liečba potláčajúca androgény môže predĺžiť QT interval, súbežné použitie lieku Toletate 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, dizopyramid) alebo trieda III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid), antiarytmiká, metadón, moxifloxacín, antipsychotiká, atď., musí byť starostlivo zvážené (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Liek Toletate nie je určený na použitie u žien a vo všeobecnosti je kontraindikovaný počas tehotenstva a laktácie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Únava je častá, najmä na začiatku liečby, a môže byť spôsobená aj prítomnosťou nádorového ochorenia. Preto je potrebné zvážiť nasledujúce preventívne opatrenia, kým nebudú k dispozícii ďalšie dôkazy:

Tento liek môže natoľko pozmeniť schopnosť reagovať, dokonca aj pri správnom používaní, že schopnosť viesť vozidlá (aktívne sa zúčastňovať cestnej premávky) alebo obsluhovať stroje je narušená. Tento účinok je obzvlášť výrazný v kombinácii 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 liekom Toletate.

V dôsledku vysadenia pohlavných hormónov sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky. Hlásené frekvencie nežiaducich reakcií sú definované nasledovne: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (frekvenciu nemožno určiť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce účinky

<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Menej časté	celkové alergické reakcie (horúčka, svrbenie, eozinofília, kožná vyrážka)
Veľmi zriedkavé	anafylaktické reakcie
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Časté	znížená chuť do jedla, zvýšená chuť do jedla
Zriedkavé	zmeny metabolického stavu u diabetikov (zvýšenie alebo zníženie hladín glukózy v krvi)

<i>Psychické poruchy</i>	
Časté	depresia, poruchy spánku, zmeny nálad
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	bolesť hlavy, parestézia
Zriedkavé	závrat, prechodná dysgeúzia
Veľmi zriedkavé	Tak ako aj pri iných liekoch v tejto skupine liečiv, boli zaznamenané hlásenia o veľmi zriedkavých prípadoch výskytu apoplexie hypofýzy po úvodnom podaní leuprorelínium-acetátu u pacientov s adenómom hypofýzy
Neznáme	záchvaty (kŕče), idiopatická intrakraniálna hypertenzia (<i>pseudotumor cerebri</i>) (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	
Neznáme	predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.4 a 4.5)
<i>Poruchy ciev</i>	
Veľmi časté	návaly horúčavy
Zriedkavé	zmeny hodnôt krvného tlaku (hypertenzia alebo hypotenzia)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
Časté	nauzea/vracanie
Menej časté	hnačka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
Menej časté	suchosť kože a/alebo slizníc, nočné potenie
Zriedkavé	alopécia
Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (SJS/TEN) (pozri časť 4.4), toxická kožná erupcia, multiformný erytém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Veľmi časté	bolesť kostí
Časté	bolesť kĺbov a/alebo chrbta, myasténia
Neznáme	demineralizácia kostí (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	
Časté	noktúria, dyzúria, polakizúria
Menej časté	retencia moču
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
Veľmi časté	zníženie alebo strata libida a pohlavnej schopnosti, zmenšenie semenníkov
Časté	gynekomastia
Menej časté	bolesť semenníkov
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	
Neznáme	intersticiálne ochorenie pľúc
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Veľmi časté	zvýšené potenie, reakcie v mieste podania injekcie, napr. začervenanie, bolesť, edém, svrbenie ktoré zvyčajne vymiznú aj počas liečby.
Časté	únava, periférny edém
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	

Veľmi časté	nárast telesnej hmotnosti
Časté	úbytok telesnej hmotnosti, zvýšenie hladín LDH, transamináz, gamaglutamyl-transferázy a alkalickéj fosfatázy, ktoré môže byť aj prejavom základného ochorenia

Osobitné poznámky

Odpoveď na liečbu liekom Toletate sa má monitorovať meraním sérových koncentrácií testosterónu 28 dní po každej podanej injekcii a pred každým opätovným podaním lieku Toletate a navyše na základe iných laboratórnych testov, ako je kyslá fosfatáza a PSA (prostatický špecifický antigén). Napríklad hladiny testosterónu vykazujú počiatočný nárast na začiatku liečby, ale následne v priebehu 2 týždňov poklesnú. Po 2 až 4 týždňoch dosiahnu koncentrácie testosterónu hladiny podobné tým, ktoré sa pozorovali po bilaterálnej orchiektómii a zostávajú na tejto úrovni počas celého obdobia liečby.

Zvýšenie hladín kyslej fosfatázy možno pozorovať v začiatkovej fáze liečby a má prechodný charakter. Kyslá fosfatáza sa zvyčajne po niekoľkých týždňoch vráti na normálne hladiny alebo hladiny blížiac sa k normálu.

V zriedkavých prípadoch sa vyskytol absces v mieste podania. V jednom prípade abscesu v mieste podania sa absorpcia leuprorelínu z depotnej formy zdala byť znížená. V týchto prípadoch sa má preto stanoviť 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 leuprorelínium-acetátu až do 20 mg po dobu dvoch rokov, ako v prípade prvých klinických štúdií, nespozorovali sa žiadne ďalšie alebo nové nežiaduce reakcie 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: Endokrinná liečba, analógy hormónu uvoľňujúceho gonadotropín
ATC kód: L02AE02

Mechanizmus účinku

Leuprorelínium-acetát, liečivo lieku Toletate, 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, leuprorelínium-acetát - známy aj ako agonista LHRH - počas dlhodobej liečby kontinuálne blokuje receptory LHRH v hypofýze, a po úvodnej krátkodobej stimulácii vyvolá ich desenzibilizáciu („down regulation“).

Muži

V dôsledku toho dôjde k reverzibilnej supresii uvoľňovania gonadotropínu v hypofýze s následným znížením koncentrácií testosterónu u mužov, čo následne ovplyvňuje rast karcinómu tkaniva prostaty, ktoré je prirodzene stimulované dihydrotestosterónom, tvoreným redukciou testosterónu v bunkách prostaty.

Kontinuálne podávanie leuprorelínium-acetátu vedie k zníženiu počtu a/alebo citlivosti („down regulation“) receptorov v hypofýze, a následne k zníženiu koncentrácií LH, FSH a DHT. Hladiny testosterónu postupne klesnú na hodnoty kastrovej úrovne.

V štúdiách na zvieratách sa dokázal antiandrogénny účinok a inhibícia rastu karcinómu prostaty. Podľa predklinických a klinických štúdií mesačná liečba leuprorelínium-acetátom po úvodnej stimulácii inhibuje uvoľňovanie gonadotropínu.

U mužov spôsobuje subkutánne podávanie leuprorelínium-acetátu úvodné zvýšenie hodnoty LH a FSH, čo sa prejaví prechodným zvýšením hladín testosterónu a dihydrotestosterónu.

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

Naopak dlhodobá liečba leuprorelínium-acetátom 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 až 3 týždne po začatí liečby a prejavujú sa počas celého trvania liečby. Preto leuprorelínium-acetát možno použiť aj na zistenie hormonálnej citlivosti karcinómu prostaty a možnej prospešnosti liečby orchiektómiou. Ak je to potrebné, orchiektómiu je možné nahradiť mesačným podávaním leuprorelínium-acetátu. Doposiaľ bolo možné udržať kastrové hladiny testosterónu po kontinuálnom podávaní leuprorelínium-acetátu počas 5 rokov.

Klinická účinnosť

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

Na základe kritérií ASTRO (Phoenix), 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 2 804 dňom (95% IS [2090; –]; $p < 0,0001$) v skupine s kombinovanou liečbou.

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

Výsledky tejto štúdie preukázali, že kombinácia androgénnej deprivácie leuprorelínium-acetátom s rádioterapiou počas 3 rokov je lepšia v porovnaní so samotnou androgénou depriváciou leuprorelínium-acetátom.

Klinické štúdie u pacientov s metastázujúcim karcinómom prostaty rezistentným voči kastrocii preukázali prínos použitia ďalších látok, ako sú inhibítory syntézy androgénu (napr. abiraterón-acetát), antiandrogénov (napr. enzalutamid), taxánov (napr. docetaxel alebo kabazitaxel) alebo rádioterapeutických látok (napr. rádium-223) spolu s agonistami LHRH, ako je leuprorelínium-acetát.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Uvoľňovanie

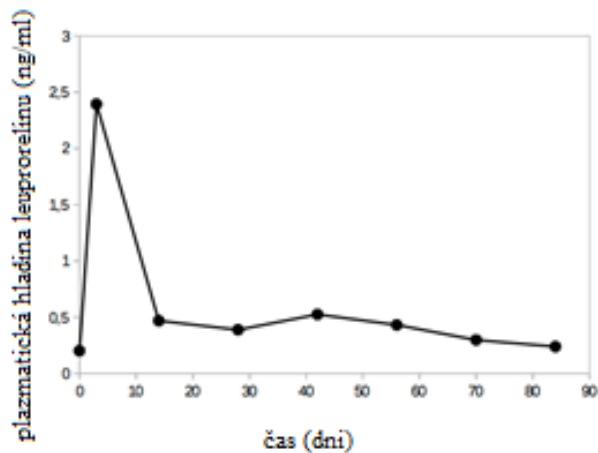
Po injekcii implantátu sa liečivo leuprorelínium-acetát priebežne uvoľňuje počas obdobia 3 mesiacov. Polyméry sa absorbujú rovnakým spôsobom ako chirurgický stehový materiál.

Resorpcia

Obrázok 1 znázorňuje plazmatické hladiny leuprorelínu u pacientov mužského pohlavia po sunkutánnej injekcii lieku Toletate (jednorazová aplikácia). Po 3 dňoch sa namerali plazmatické

hladiny $2,39 \pm 1,15$ ng/ml. Merateľné plazmatické hladiny leuprorelínu sú dostupné počas celého obdobia aplikácie.

Obrázok 1: Plazmatické hladiny leuprorelínu (ng/ml) po subkutánnej injekcii lieku Toletate u pacientov mužského pohlavia



Distribúcia a eliminácia

Distribučný objem leuprorelínu u mužov je 36 l, celkový klírens je 139,6 ml/min (stanovené pri použití leuprorelínium-acetátu ako depotnej formy).

Opakované podávanie vedie k trvalému zníženiu koncentrácie testosterónu na kastračné úrovne bez toho, aby koncentrácia testosterónu vykazovala prechodný vzostup pozorovaný po prvej injekcii.

Porucha funkcie obličiek/pečene

U pacientov s poruchami funkcie obličiek a/alebo pečene boli namerané hladiny leuprorelínu podobné tým, ktoré boli namerané u pacientov s normálnou funkciou obličiek a/alebo pečene. U niektorých pacientov s chronickým renálnym ochorením boli namerané vyššie hladiny leuprorelínu. Toto zistenie sa však nezdá byť klinicky významné.

Biologická dostupnosť

Relatívna biologická dostupnosť po 84 dňoch pre liek Toletate je 84,6 %, vypočítaná na základe porovnania s AUC intravenózneho injekcie 1 mg leuprorelínium-acetátu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita (LD50)

Akútna toxicita depotnej formy bola študovaná u samcov a samíc myší a potkanov 4 spôsobmi (IP, IM, SC, PO). Do dávok 2 000 alebo 5 000 mg leuprorelínium-acetátu sa nepozorovali žiadne úmrtia.

Toxicita opakovaných dávok

Štúdie chronickej toxicity sa vykonávali na potkanoch a psoch počas 13 týždňov (subkutánna alebo intramuskulárna injekcia až do 8 mg leuprorelínium-acetátu/kg telesnej hmotnosti za týždeň) a počas 12 mesiacov (subkutánne podanie až do 32 mg leuprorelínium-acetátu/kg telesnej hmotnosti za mesiac).

Všetky veľkosti dávok (najnižšia testovaná dávka bola 0,8 mg leuprorelínium-acetátu/kg telesnej hmotnosti za mesiac) súviseli s lokálnymi kožnými léziami v mieste vpichu a atrofickými zmenami v reprodukčných orgánoch. Potkany vykazovali vakuoly v pečňových bunkách a v renálnych tubulárnych epiteliálnych bunkách pri všetkých úrovniach dávky. Pozorované zmeny reprodukčných orgánov sa vysvetľujú endokrinologickým účinkom látky.

Karcinogenita, mutagenita, účinok na plodnosť

Karcinogenita

2-ročné štúdie karcinogenity sa uskutočnili na potkanoch a myšiach. Potkany vykazovali nárast adenómov hypofýzy závislý od dávky. Tieto zistenia boli pozorované u potkanov po dennom subkutánnom podávaní dávok v rozmedzí 0,6 - 4 mg počas 24 mesiacov. U myší sa nevyvinuli žiadne adenómy hypofýzy pri dávke 60 mg/kg/deň počas 2 rokov.

Mutagenita

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

Fertilita

Štúdie na pohlavne dospelých samiciach potkanov, ktorým sa dvakrát denne podával leuprorelíniom-acetát 10 µg s.c. počas 14 dní alebo 40 µg s.c. počas 13 dní vykazovali zvýšenú hmotnosť orgánov maternice a vaječníkov, zvýšené hladiny hormónov a objavenie sa čerstvých žltých teliesok po vysadení látky.

3-mesačné štúdie u nedospelých samíc a samcov potkanov s kontinuálnym (200 µg/kg telesnej hmotnosti/deň) alebo prerušovaným (0,8 alebo 2,4 mg/kg telesnej hmotnosti/mesiac) podávaním preukázali normálne reprodukčné správanie v období zotavenia po liečbe. Generácia F1 nevykazovala žiadne abnormality. Reprodukčné správanie F1 generácie nebolo študované.

Klinické a farmakologické štúdie u mužov ukázali, že supresia fertility bola plne reverzibilná v priebehu nie viac ako 24 týždňov po prerušení nepretržitého podávania leuprorelíniom-acetátu.

Reprodukčná toxicita

Štúdie na potkanoch a králikoch nepreukázali teratogénny potenciál. Embryotoxické/embryoletálne účinky sa pozorovali u králikov pri dávkach vyšších ako 0,24 µg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina polymliečna
poly(laktid-ko-glykolid) (1:1)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Naplnená injekčná striekačka sa musí použiť okamžite po otvorení sterilného vrecka.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte naplnenú injekčnú striekačku v pôvodnom neotvorenom balení.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Plastová naplnená injekčná striekačka (so zásobnou komorou) s nerezovým piestom a ihlou. Naplnená injekčná striekačka je zabalená spolu s vysušadlom v zapečatenom sterilnom vrecku z laminátu z plastovej/hliníkovej fólie.

Veľkosti balenia:

1 sterilné vrecko obsahujúce 1 naplnenú injekčnú striekačku

2 sterilné vrecká každé obsahujúce 1 naplnenú injekčnú striekačku

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

56/0243/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. septembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2024