

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Leptoprol 5 mg implant

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare implant conține leuprorelină 5 mg (sub formă de leuprorelină acetat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Implant în seringă preumplută

Bastonaș cilindric (lungime 10 mm) de culoare albă până la ușor gălbuie, biodegradabil, într-o seringă preumplută.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul paliativ al pacienților cu carcinom de prostată hormono-dependent, în stadiu avansat.
- Tratamentul carcinomului de prostată avansat local, hormono-dependent; concomitent și după radioterapie.
- Tratamentul carcinomului de prostată localizat, hormono-dependent, la pacienții cu profil de risc moderat și crescut, în asociere cu radioterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Stabilirea indicației de tratament și monitorizarea terapiei pe termen lung trebuie efectuate de către medici cu experiență în tratamentul tumorilor.

Doza recomandată este o doză unică de 5 mg Leptoprol administrată o dată la fiecare 3 luni.

Dacă, în cazuri excepționale, data administrării este amânată cu până la 4 săptămâni, la majoritatea pacienților efectul terapeutic nu ar trebui să fie afectat (vezi pct. 5.2).

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică sau la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Leptoprol este contraindicat la copii și adolescenți, vezi pct. 4.3.

Leptoprol poate fi folosit ca terapie neoadjuvantă sau adjuvantă în asociere cu radioterapia în carcinomul de prostată avansat local, hormono-dependent, precum și în carcinomul de prostată localizat, hormono-dependent la pacienții cu profil de risc moderat și ridicat.

Mod de administrare

Leptoprol implant trebuie preparat și administrat numai de profesioniștii din domeniul sănătății care sunt familiari cu acest tip de proceduri.

Un implant este injectat subcutanat pe peretele abdominal anterior.

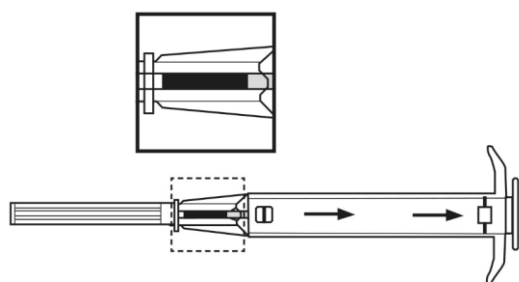
Înainte de injectare poate fi administrat un anestezic local.

Se recomandă ca administrarea unui antiandrogen să fie inițiată ca tratament adițional cu aproximativ 5 zile înainte de începerea tratamentului cu Leptoprol (vezi pct. 4.4).

Instrucțiuni pentru utilizare:

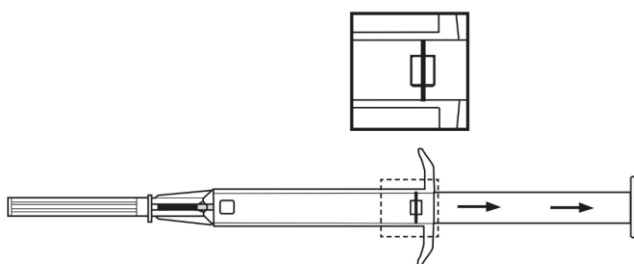
Citiți cu atenție aceste instrucțiuni, deoarece aplicatorul cu care este prevăzut acest medicament poate fi diferit de altele pe care le-ați utilizat.

1. Dezinfectați locul injectării pe peretele abdominal anterior sub linia buricului.
2. Scoateți aplicatorul din punga sterilă și verificați dacă implantul este vizibil în depozit (vezi imaginea din chenar). Pentru verificare, observați aplicatorul în lumină sau agitați-l ușor.

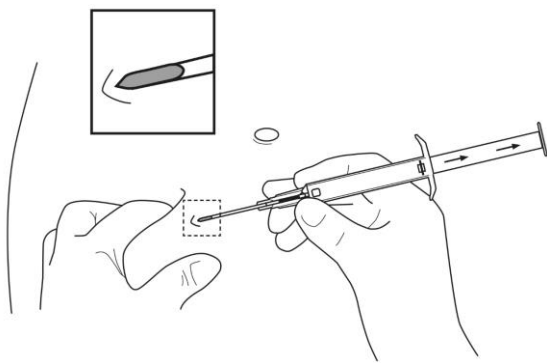


3. Trageți pistonul aplicatorului **complet în afară, până când vedeți o linie completă în a doua fereastră**.

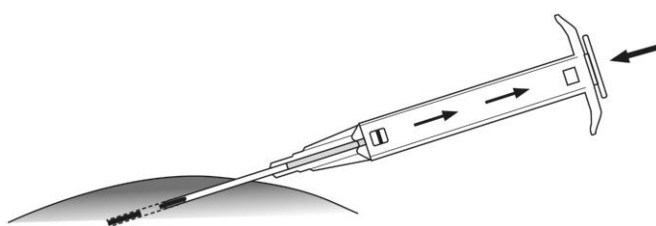
Atenție: Pistonul poate fi împins pentru a injecta implantul doar dacă anterior a fost **tras complet în afară**!



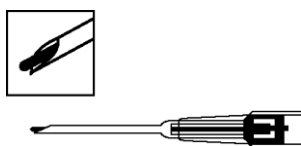
4. Îndepărtați capacul de protecție al acului.
5. Țineți corpul principal al aplicatorului cu o mână. Cu cealaltă mână prindeți pielea de pe peretele abdominal anterior al pacientului, sub linia buricului. Vezi ilustrația. **Introduceți tot acul, cu deschiderea acului cu fața în sus.** Introduceți acul în țesutul subcutanat, sub un unghi mic, aproape paralel cu pielea.



6. Trageți cu atenție aplicatorul **în afară** aproximativ **1 cm**. Astfel se va crea un canal de puncție pentru implant.
7. Injectați implantul în canalul de puncție, împingând pistonul **complet**, până când se fixează în poziție și **se aude un clic**.



8. Scoateți acul. Pentru a vă asigura că implantul a fost injectat corect, verificați dacă vârful albastru deschis al pistonului este vizibil în vârful acului.



Concentrațiile serice atât de PSA, cât și de testosteron total trebuie determinate la începutul și după 3 luni de utilizarea a Leptoprol. Carcinomul prostatic este sensibil la androgeni atunci când concentrațiile de testosteron sunt la nivelul de castrare ($\leq 0,5$ ng/ml) după 3 luni și valoarea PSA a scăzut. O scădere timpurie accentuată a valorilor PSA (aproximativ 80% din valoarea la momentul inițial) poate fi văzută ca un indicator de prognostic bun pentru răspunsul pe termen lung la întreruperea androgenilor. În acest caz este indicată terapia hormonală ablativă (de exemplu, Leptoprol).

Atunci când valorile PSA rămân nemodificate sau au crescut la pacienții cu testosteron suprimat, carcinomul prostatic este androgen-insensibil. În astfel de cazuri, continuarea terapiei hormonale ablativă nu este adecvată.

Totuși, dacă pacientul a prezentat un răspuns clinic (de exemplu, îmbunătățire a simptomelor de durere și disurie, reducerea mărimii prostatei), rezultatul trebuie considerat a fi fals negativ. În aceste cazuri rare, administrarea de Leptoprol trebuie continuată timp de încă 3 luni și valoarea PSA trebuie verificată din nou; în plus, pacientul trebuie monitorizat atent cu privire la simptomele clinice.

Tratamentul cu Leptoprol al carcinomului de prostată hormono-dependent în stadiu avansat este, în general, un tratament pe termen lung.

În studiile clinice s-a demonstrat în carcinomul de prostată avansat local, hormono-dependent, că în asocieră cu radioterapia o terapie cu deprivare de hormoni androgeni cu durată de 3 ani este de

preferat în locul unei terapii cu durată de 6 luni (vezi pct. 5.1). Ghidurile clinice recomandă o durată de terapie cu deprivare de hormoni androgeni de 2-3 ani la pacienții (T3 T4) care primesc radioterapie.

În carcinomul de prostată localizat la pacienții cu profil de risc moderat, asocierea radioterapiei cu terapie cu deprivare de hormoni androgeni cu agonști LHRH este recomandată timp de 4 până la 6 luni, în timp ce la pacienții cu profil de risc ridicat este recomandată timp de 2 până la 3 ani.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau alți analogi ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

Independență hormonală confirmată a carcinomului

Leptoprol este contraindicat la femei, copii și adolescenți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții cu hipertensiune arterială trebuie monitorizați cu atenție.

Există un risc crescut de episoade de depresie (care poate fi severă) la pacienții care sunt tratați cu agonști ai LHRH, cum este Leptoprol. Pacienții trebuie informați despre acest risc și tratați în mod corespunzător dacă apar simptome.

Au fost observate reacții alergice și anafilactice. Acestea includ atât reacții locale la locul injectării, cât și simptome sistemice.

După punerea pe piață au fost raportate convulsii la pacienții tratați cu acetat de leuprorelină cu sau fără antecedente de epilepsie, convulsii sau factori predispozanți.

Ca urmare a castrării chirurgicale, Leptoprol nu provoacă o reducere suplimentară a concentrațiilor de testosteron.

Având în vedere creșterea pe termen scurt a concentrației serice de testosteron la începutul tratamentului, ceea ce poate intensifica temporar anumite simptome ale bolii, pacienții cu un risc de complicații neurologice, metastaze la nivelul măduvei spinării și obstrucție a tractului urinar, trebuie monitorizați în mod constant în timpul primelor săptămâni de tratament, în măsura în care este posibil, ca pacienți internați.

Administrarea suplimentară de anti-androgeni adecvați trebuie luată în considerare în faza inițială a tratamentului, pentru a atenua posibilele urmări ale creșterii inițiale a testosteronului și agravarea simptomelor clinice.

Succesul terapeutic trebuie monitorizat în mod constant (dar în special dacă există dovezi ale progresiei bolii în ciuda tratamentului adecvat) prin intermediul unor examene clinice (examinarea digitală rectală a prostatei, examinarea cu ultrasunete, scintigrafia scheletică, tomografie computerizată) și prin verificarea concentrațiilor fosfatazelor și/sau ale antigenului specific prostatic (PSA) și a concentrațiilor serice de testosteron.

Hipogonadismul care apare la tratamentul pe termen lung cu analogi ai LHRH și/sau orhiectomie poate duce la osteoporoză cu un risc crescut de fracturi, apariția osteoporozei fiind mai accentuată în urma orhiectomiei, cu creșterea nivelului de cortizol, decât în urma administrării de analogi ai LHRH. La pacienții cu risc crescut, administrarea suplimentară a unui bisfosfonat poate preveni demineralizarea oaselor.

Terapia de privare androgenică poate prelungi intervalul QT.

La pacienții cu antecedente de, sau cu factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienții care primesc concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5), medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc inclusiv posibilitatea de apariție a torsadei vârfulor înainte de inițierea tratamentului cu Leptoprol.

Modificări metabolice

Hiperglicemia și un risc crescut de apariție a diabetului zaharat au fost raportate la bărbații cărora li se administrează agonști LHRH. Hiperglicemia poate reprezenta apariția diabetului zaharat sau agravarea controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat. Glicemia și/sau hemoglobina glicozilată (HbA1c) trebuie monitorizate periodic la pacienții cărora li se administrează un agonist LHRH, iar pacienții trebuie abordați terapeutic prin practica curentă pentru tratamentul hiperglicemiei sau diabetului zaharat. Modificările metabolice asociate cu agonistul LHRH pot include, de asemenea, boala ficatului gras.

Hipertensiune intracraniană idiopatică

Hipertensiunea intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri) a fost raportată la pacienții tratați cu leuprorelină. Pacienții trebuie atenționați cu privire la semnele și simptomele de hipertensiune intracraniană idiopatică, incluzând cefalee severă sau recurentă, tulburări de vedere și tinitus. Dacă apare hipertensiunea intracraniană idiopatică, trebuie luată în considerare întreruperea administrării de leuprorelină.

Reacții adverse cutanate severe

Reacțiile adverse cutanate severe (SCAR), inclusiv sindromul Stevens Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu leuprorelină. La momentul prescrierii, pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor și monitorizați îndeaproape pentru reacții cutanate severe. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, tratamentul cu leuprorelină trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ (după caz).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii de interacțiune.

Deoarece tratamentul de primare androgenică poate prelungi intervalul QT, administrarea concomitentă de Leptoprol și medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QT, sau medicamente capabile să inducă torsada vârfulor precum medicamente antiaritmice de clasă I (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau de clasă III (de exemplu amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacină, antipsihotice, etc. trebuie evaluată cu atenție (vezi punctul 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Leptoprol este destinat utilizării doar la pacienții bărbați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Chiar și atunci când este utilizat conform recomandărilor, acest medicament poate influența reactivitatea astfel încât capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje este afectată. Acest lucru este determinat de oboseala care apare la unii pacienți, în special la începutul tratamentului, care poate fi indusă și de boala tumorală subiacentă.

Acest lucru este valabil într-o măsură și mai mare în combinație cu alcool.

4.8 Reacții adverse

Inițial există, în mod normal, o creștere pe termen scurt a concentrației serice de testosteron, care poate agrava temporar anumite simptome ale bolii (dureri osoase sau o intensificare a durerii osoase, obstrucție a tractului urinar și consecințele sale, compresie a măduvei spinării, slăbiciune musculară la nivelul picioarelor, edem limfatic). Această creștere a simptomelor în mod normal regresează spontan, fără a fi necesară întreruperea tratamentului cu Leptoprol.

Reacțiile adverse pot să apară ca urmare a privării de hormoni sexuali.

Lista tabelară a reacțiilor adverse:

Reacțiile adverse sunt prezentate pe baza convenției de frecvență MedDRA pe clase de aparate, sisteme și organe:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $< 1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$

Foarte rare: $< 1/10000$

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			reacții alergice generale (febră, prurit, eozinofilie, erupții cutanate	reacții anafilactice		
Tulburări metabolice și de nutriție		scădere a apetitului alimentar, creștere a apetitului alimentar,		modificări ale statusului metabolic diabetic (creștere sau scădere a valorilor glucozei din sânge)		
Tulburări psihice		modificări de dispoziție, depresie; tulburări ale somnului.				

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee, parestezie		vertij, disgeuzie tranzitorie	Ca și în cazul altor medicamen te din aceeași clasă terapeutică, s-a raportat foarte rar apoplexie hipofizară după administrar ea inițială de leuprorelină la pacienții cu adenom hipofizar*	Convulsii, Hipertensiune intracraniană idiopatică (pseudotumor cerebri) (vezi pct. 4.4)
Tulburări cardiace						Prelungire a intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Tulburări vasculare	bufeuri			modificări ale valorilor tensiunii arteriale (hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială), tromboză		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				embolism pulmonar		Boală pulmonară interstițială
Tulburări gastrointestin ale		greață/ vărsături	diaree			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			piele și mucoase uscate, transpirații nocturne	alopecie		Sindrom Stevens Johnson/ Necroliză epidermică toxică (SSJ/NET) (vezi pct. 4.4), Erupție cutanată toxică, Eritem polimorf

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo- scheletice și ale țesutului conjunctiv	durere osoasă	dureri articulare și/sau de spate, miastenie.				Demineraliza re osoasă (vezi pct. 4.4)
Tulburări renale și ale căilor urinare		nicturie, disurie, polakiurie	retenție urinară			
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	reducere sau pierdere a libidoului și a potenței sexuale, reducere a dimensiunii testiculelor	ginecomasti e	durere testiculară			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	transpirație excesivă; reații la nivelul locului de injectare, de exemplu, înroșire, durere, edem, mâncărimi, care de obicei s-au ameliorat, chiar și atunci când s-a continuat tratamentul	oboseală, edem periferic,				
Investigații diagnostice	creștere în greutate	Scădere în greutate, creștere a valorilor LDH, transaminaz elor (ALT, AST), gamma-GT și fosfatazei alcaline care pot fi, de asemenea, o manifestare a unei boli subiacente				

În supravegherea de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de pneumonie interstițială, în special în Japonia.

Observații speciale

Răspunsul la tratamentul cu Leptoprol poate fi monitorizat prin măsurarea concentrațiilor serice de testosteron, fosfatază acidă și PSA (antigen specific prostatei). Nivelurile de testosteron au crescut inițial după începerea tratamentului, dar au scăzut pe parcursul unei perioade de 2 săptămâni. După 2 – 4 săptămâni, concentrațiile de testosteron atinse sunt comparabile cu cele observate după orhiectomia bilaterală, rămânând apoi constante pe întreaga perioadă de tratament.

O creștere tranzitorie a fosfatazei acide poate să apară în faza inițială a tratamentului. Niveluri normale sau apropiate de normal sunt atinse, de obicei, din nou după câteva săptămâni.

În cazuri rare au fost raportate abcese la locul de injectare. Într-unul din aceste cazuri s-a observat o absorbție inadecvată a leuprorelinei din implant, de aceea, în astfel de cazuri trebuie monitorizate nivelurile de testosteron.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent nu au fost observate simptome ale intoxicației.

Chiar și atunci când dozele administrate au fost de până la 20 mg leuprorelină acetat pe zi timp de 2 ani, așa cum a fost cazul primelor studii clinice, nu au fost observate alte reacții adverse sau reacții adverse noi care să difere de cele care apar după administrarea zilnică a 1 mg sau administrarea la 3 luni a 11,25 mg.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Hormoni și substanțe înrudite, analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină, codul ATC: L02AE02

Leuprorelină acetat, substanța activă din Leptoprol, este un analog sintetic al hormonului (LHRH) eliberator de gonadotropină care este produs în mod natural în hipotalamus și care controlează eliberarea hormonilor gonadotropi LH (hormonal luteinizant) și FSH (hormonul foliculo-stimulant) de către lobul anterior al glandei hipofize. Acești hormoni, la rândul lor, stimulează sinteza de steroizi gonadali.

Spre deosebire de LHRH fiziologic, care este eliberat de hipotalamus într-o manieră pulsatilă, leuprorelina acetat – cunoscută și ca un agonist al LHRH – blochează receptorii LHRH din glanda hipofiză în mod continuu în timpul administrării terapeutice pe termen lung, și după stimularea inițială de scurtă durată determină reglarea prin "down regulation". Ca rezultat, are loc suprimarea reversibilă a eliberării de gonadotropină de către glanda hipofiză cu o scădere ulterioară a concentrațiilor de testosteron.

Concentrația de testosteron este scăzută și, prin urmare, acest lucru influențează creșterea țesutului carcinomatos prostatic, care este, în mod normal, stimulat de către dihidrotestosteron, produs prin reducerea testosteronului în celulele prostatice.

Administrarea continuă de leuporelină acetat duce la o scădere a numărului și/sau sensibilității (așa numita "down regulation") receptorilor din glanda hipofiză, și, în consecință, la scăderea concentrației de hormon luteinizant, hormon foliculostimulant și dihidrotestosteron. În acest proces nivelul testosteronului este redus până la nivelul de castrare.

În studiile la animale s-a demonstrat, de asemenea, un efect anti-androgenic și inhibiția creșterii carcinoamelor prostatice.

Conform studiilor preclinice și clinice, tratamentul lunar cu leuporelină acetat inhibă eliberarea gonadotropinei după stimulare inițială.

La om, administrarea subcutanată de leuporelină acetat determină o creștere inițială a LH (hormon luteinizant) și FSH (hormon foliculostimulant), caracterizată de creșterea tranzitorie a concentrațiilor de testosteron și dihidrotestosteron.

Deoarece o agravare simptomatică pe termen scurt a bolii a fost observată, în cazuri izolate, în primele 3 săptămâni, administrarea suplimentară de anti-androgeni trebuie luată în considerare la bărbații cu carcinom de prostată.

În contrast, tratamentul pe termen lung cu leuporelină acetat determină scăderea concentrațiilor de LH și FSH la toți pacienții; concentrațiile de androgeni la bărbați au fost similare celor obținute după orhiectomie bilaterală. Aceste modificări apar, de obicei, la 2 - 3 săptămâni după începerea tratamentului și se mențin pe toată perioada tratamentului. Din acest motiv, sensibilitatea hormonală a carcinoamelor prostatice și posibila valoare terapeutică a orhiectomiei, pot fi, de asemenea, investigate cu leuporelină acetat. Dacă este necesar, orhiectomia poate fi înlocuită prin administrarea lunară leuporelină acetat. Până în prezent a fost posibilă menținerea nivelurilor de castrare ale testosteronului ca urmare a administrării continue de leuporelină acetat pe o perioadă de 5 ani.

Eficacitatea clinică

Într-un studiu multicentric, randomizat, de fază III, cu leuporelină acetat, au fost evaluați 263 pacienți cu carcinom de prostată avansat local în stadiile T3-T4 sau pT3, N0, M0.

133 pacienți au primit o combinație de radioterapie cu terapie de deprivare de hormoni androgeni și 130 de pacienți au primit terapie de deprivare de hormoni androgeni cu leuporelină acetat în monoterapie, timp de peste 3 ani.

Pe baza ASTRO (criteriile Phoenix, supraviețuirea fără progresie pe parcursul a 5 ani a fost de 60,9% (64,7%) în terapia combinată, comparativ cu 8,5% (15,4%) în grupul cu monoterapie hormonală ($p = 0,0001$; [$p = 0,0005$]).

În conformitate cu criteriile ASTRO, riscul de progresie a fost de 3,8 ori mai mare în grupul doar cu hormonoterapie (ÎI 95 % [2,17; 6,49]).

Supraviețuirea medie fără progresie clinică sau biochimică conform criteriilor ASTRO a fost de 641 zile (ÎI 95 % [626; 812]) în grupul cu monoterapie hormonală comparativ cu 2804 zile (ÎI 95 % [2.090; -]; $p < 0,0001$) în grupul cu terapie combinată.

Nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce privește progresia locoregională (RR 3,6 [IC 95% {1,9; 6,8}; $p 0,0001$]), progresie metastatică ($p 0,018$) și supraviețuire fără metastaze ($p = 0,018$) în grupul cu terapie combinată comparativ cu grupul cu terapie cu deprivare de hormoni androgeni.

În acest studiu se poate observa clar că asocierea terapiei de deprivare de hormoni androgeni cu radioterapia pe o perioadă de peste 3 ani este superioară în comparație cu monoterapia de deprivare de hormoni androgeni.

Următoarele studii arată că terapia combinată cu analogi LHRH este, de asemenea, superioară radioterapiei numai la pacienții cu cancer de prostată avansat local.

În studiul randomizat RTOG 85-31 au fost incluși 977 pacienți cu carcinom de prostată în stadiu avansat local în stadiile T1-T3 cu metastaze în ganglionii limfatici, cu extindere a celulelor canceroase în afara prostatei sau penetrarea cancerului de prostată în veziculele seminale.

488 pacienți au primit o combinație de radioterapie cu terapie de deprivare de hormoni androgeni pe termen lung cu goserelină, în timp ce 489 pacienți au primit doar radioterapie.

Rezultatele arată clar că terapia combinată este superioară comparativ cu radioterapia.

Supraviețuirea fără progresie pe o perioadă de 10 ani a fost de 37% comparativ cu 23% ($p = 0,001$); supraviețuirea fără progresie cu o valoare PSA 1,5 ng / ml a fost de 31% comparativ cu 9%, recurența locală a avut loc în 23% din cazuri comparativ cu 38% ($p = 0,0001$) și progresia cu metastaze a avut loc în 24% din cazuri comparativ cu 39% ($p = 0,0001$).

Supraviețuirea generală a fost de 49% comparativ cu 39% ($p = 0,002$) și mortalitatea specifică bolii a fost de 16% comparativ cu 22% ($p = 0,0052$).

În următorul studiu clinic a fost demonstrată superioritatea asocierii radioterapiei cu terapia privativă de hormoni androgeni cu analogi LHRH comparativ cu radioterapia în monoterapie la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu profil de risc moderat.

Studiul clinic randomizat de fază III RTOG 94-08 a fost desfășurat la pacienți cu carcinom de prostată localizat stadiile T1b, T1c, T2a sau T2b și o valoare PSA ≤ 10 ng/ml.

Subgrupul de pacienți cu profil de risc moderat definit de un scor Gleason 6 în asociere cu o valoare PSA cuprinsă între > 10 ng/ml și 20 ng/ml sau stadii T2b, a inclus 524 pacienți în grupul cu terapie de deprivare de hormoni androgeni pe o perioadă de timp de 4 luni (2 luni înainte și 2 luni în asociere cu radioterapie) și 544 de pacienți în grupul cu radioterapie ca monoterapie.

În subgrupul cu profil de risc moderat, grupul care a primit o asociere de radioterapie cu terapie de deprivare de hormoni androgeni cu goserelină sau leuprorelină acetat a fost superior grupului care a primit doar radioterapie.

Supraviețuirea generală după 10 ani a fost de 61 % comparativ cu 54 % (raport de risc 1,23, Î 95 % [1,02-1,49; $p = 0,03$]). Mortalitatea specifică bolii a fost de 3 % comparativ cu 10 % (raport de risc 2,49, Î 95 % [1,50-4,11; $p = 0,004$]) și progresia biochimică a fost de 28 % comparativ cu 45 % (raport de risc 1,79, Î 95 % [1,45-2,21; $p < 0,001$]).

Utilizarea la pacienții cu carcinom de prostată localizat cu profil de risc ridicat se bazează pe studiile clinice publicate referitoare la radioterapie în combinație cu agonști LHRH, inclusiv leuprorelină acetat.

Datele clinice au fost publicate în cinci studii clinice care arată clar avantajul asocierii radioterapiei cu agonștii LHRH ((EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 und D'Amico et al., JAMA 2004). Nu a fost posibilă o diferențiere clară a populației studiate între indicațiile privind carcinomul de prostată local avansat și carcinomul de prostată localizat cu profil de risc ridicat. În datele clinice s-a demonstrat că radioterapia urmată de terapia de deprivare de hormoni androgeni pe o perioadă de 3 ani ar trebui să fie preferată față de radioterapie urmată de terapia de deprivare de hormoni androgeni pe o perioadă de 6 luni.

În ghidurile clinice se recomandă o durată a terapiei de deprivare de hormoni androgeni de 2-3 ani la pacienții cu stadii T3 - T4.

La pacienții cu cancer de prostată metastatic rezistent la castrare, s-a demonstrat un benefic suplimentar la utilizarea agenților precum inhibitori ai sintezei de hormoni androgeni (de exemplu, abirateronă acetat), agenți antiandrogeni (de exemplu, enzalutamidă), taxani (de exemplu, docetaxel sau paclitaxel) sau agenți pentru radioterapie (de exemplu, Radium 223), în asociere cu agonștii LHRH precum leuprorelina acetat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Substanța activă, leuprorelină acetat, este eliberată în mod continuu din polimerul acid polilactic pe o perioadă de 182 zile (26 săptămâni) în urma injectării implantului biodegradabil de Leptoprol. Polimerul este absorbit în aceeași manieră ca și materialul chirurgical de sutură.

În două ore după aplicarea subcutanată a dozei unice de Leptoprol a fost măsurat un maxim al concentrațiilor serice de leuprorelină de 5216 pg/ml (5,2 ng/ml).

ASC în timpul celor trei luni de tratament cu Leptoprol a fost 32,4 ng/ml și zi. Concentrații serice detectabile sunt prezente până la 182 zile (26 săptămâni) după administrare. Volumul de distribuție pentru leuprorelină este de 36 l la bărbați; clearance-ul total este de 139,6 ml/minut.

La pacienții cu insuficiență renală sau insuficiență hepatică, concentrațiile de leuprorelină au avut valori similare celor observate la pacienții cu rinichi sănătoși sau ficat sănătos. La unii pacienți cu insuficiență renală cronică, au fost măsurate concentrații serice de leuprorelină mai mari. Totuși, această observație nu pare să fie relevantă din punct de vedere clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice pentru Leptoprol au evidențiat efecte asupra organelor de reproducere, care au fost estimate pe baza proprietăților farmacologice cunoscute ale leuprorelină.

Carcinogenitate

La șobolani s-a observat o creștere dependentă de doză a adenoamelor hipofizare ca urmare a injectării unor doze de 0,6 - 4 mg/kg/zi pe o perioadă de 12 și 24 luni. Nu s-a observat un astfel de efect la șoareci pe parcursul a 24 luni.

Mutagenitate

Studiile *in vitro* și *in vivo* cu leuprorelină acetat pentru detectarea mutațiilor genetice și cromozomiale nu au adus nicio dovadă a unui potențial mutagen.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la iepure, s-au observat creșterea mortalității fetale și reducerea greutateii fătului. Efectele asupra mortalității fetale sunt consecințe anticipate ale efectelor farmacodinamice ale acestei substanțe.

Toleranța locală

Studiile nonclinice la câine și iepure au evidențiat o toleranță locală bună pentru Leptoprol.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid polilactic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută din policarbonat cu un piston din copolimer acrilonitril-butadien-stiren și un ac sigilate într-o pungă din folie conpozit polietilentereftalat/aluminiu/PE.

Mărimi de ambalaj:

- 1 x 1 implant cu 5 mg leuprorelină (sub formă de leuprorelină acetat)
- 2 x 1 implant cu 5 mg leuprorelină (sub formă de leuprorelină acetat)
- 3 x 1 implant cu 5 mg leuprorelină (sub formă de leuprorelină acetat)
- 5 x 1 implant cu 5 mg leuprorelină (sub formă de leuprorelină acetat)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12774/2019/01-04

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2025