

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Leuprorelin Sandoz 5 mg implantaatti, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi implantaatti sisältää 5 mg leuproreliinia (leuproreliiniasetaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Implantaatti, esitäytetty ruisku.

Biohajoava, valkoinen tai vaaleankeltainen, sylinterinmuotoinen sauva (pituus 10 mm) esitäytetyssä ruiskussa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Pitkälle edennyttä hormoniriippuvasta eturauhaskarsinoomaa sairastavien potilaiden palliatiivinen hoito.
- Paikallisesti edenneen hormoniriippuvaisen eturauhassyövän hoito sädehoidon aikana ja sen jälkeen.
- Paikallisen hormoniriippuvaisen eturauhassyövän hoito kohtalaisen ja suuren riskin potilailla yhdistettynä sädehoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tuumorien hoitoon perehtyneen lääkärin on vahvistettava hoidon indikaatio ja seurattava pitkäaikaista hoitoa.

Suosittelava annos on 5 mg:n kerta-annos Leuprorelin Sandozia 3 kuukauden välein.

Useimmilla potilailla hoitoteho ei vaarannu, jos antopäivää poikkeustapauksessa lykätään enintään 4 viikolla (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Annosta ei ole tarpeen muuttaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla eikä ikääntyneillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Leuprorelin Sandoz on vasta-aiheinen lapsilla ja nuorilla, ks. kohta 4.3.

Leuprorelin Sandoz -valmistetta voidaan käyttää neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona yhdessä sädehoidon kanssa paikallisesti edenneen hormoniherkän eturauhassyövän sekä paikallisen eturauhassyövän hoitoon kohtalaisen ja suuren riskiprofiilin potilailla.

Antotapa

Ainoastaan asiaan perehtyneiden terveydenhuollon ammattilaisten tulee valmistella ja antaa Leuprorelin Sandoz -valmiste.

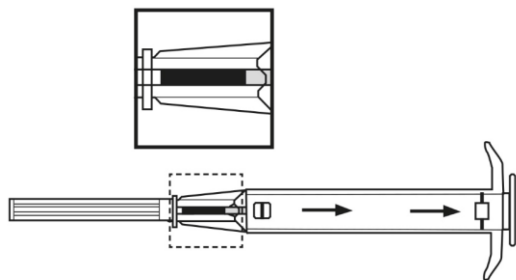
Yksi implantaatti injektoidaan ihon alle vatsanpeitteiden anterioriseen seinämään. Ennen injektion antamista voidaan käyttää paikallispuudutusta.

Antiandrogeenin anto on suositeltavaa aloittaa adjuvanttihoitona noin 5 päivää ennen Leuprorelin Sandoz -hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Käyttöohjeet:

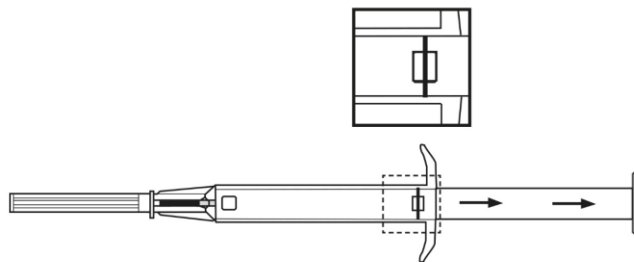
Lue ohjeet huolellisesti, sillä asetin voi olla erilainen kuin aiemmin käyttämäsi.

1. Desinfioi injektio kohta, joka sijaitsee vatsanpeitteissä anteriorisesti napalinjan alapuolella.
2. Ota asetin sterilistä pussista ja tarkista, että implantaatti näkyy säiliössä (ks. rajattu kohta). Tee tämä tarkastelemalla asetinta valo vasten tai ravistamalla sitä kevyesti.

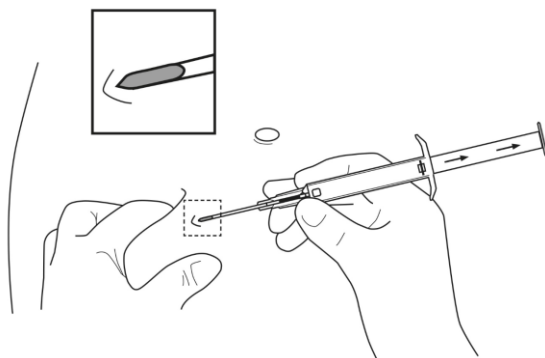


3. Vedä asettimen mäntä **kokonaan ulos, kunnes toisessa ikkunassa näkyy yhtenäinen viiva.**

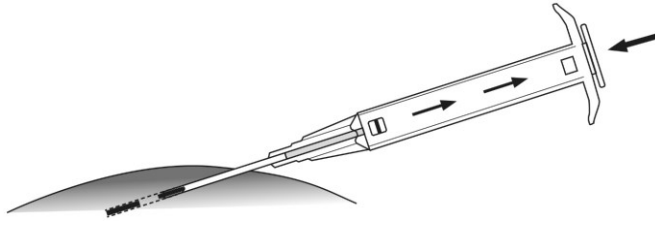
Huomaa: Mäntää voi painaa ja implantaatin injektoida vain, jos mäntä on ensin **vedetty kokonaan ulos.**



4. Poista neulan suojakorkki.
5. Pitele asettimen runkoa yhdellä kädellä. Purista toisella kädellä potilaan anterioristen vatsanpeitteiden ihoon poimu napalinjan alapuolelle. Ks. kuva. Pitele asetinta siten, että **neulan aukko on ylöspäin, ja vie koko neula ihoon.** Vie neula subkutaaniseen kudokseen hieman vinosti, lähes ihon suuntaisesti.



6. **Vedä** asetinta varovasti noin **1 cm taaksepäin.** Näin implantaatille muodostuu pistokanava.
7. Injektoi implantaatti pistokanavaan painamalla mäntä **kokonaan** alas, kunnes se **napsahtaa** paikalleen.



8. Vedä neula ulos. Tarkista, että neulan kärjessä näkyy männän vaaleansininen kärki, jotta voit varmistaa, että implantaatti on injektoitu oikein.



Seerumin PSA- ja kokonaistestosteronitasot on mitattava Leuprorelin Sandoz -hoidon alussa ja 3 kuukauden käytön jälkeen. Eturauhaskarsinoma on androgeeniherkkä, kun testosteronipitoisuudet ovat kastroatitasolla ($\leq 0,5$ ng/ml) 3 kuukauden jälkeen ja PSA-arvo on laskenut. Varhainen huomattava PSA-arvon lasku (noin 80 % lähtötilanteen arvosta) on hyvä androgeenideprivaation pitkän aikavälin vasteen ennusteindikaattori. Hormoniablaatiohoito (esim. Leuprorelin Sandoz) on siinä tapauksessa indisoitua.

Jos PSA-arvot pysyvät ennallaan tai nousevat potilailla, joiden testosteronitaso on alhainen, eturauhaskarsinoma ei ole herkkä androgeeneille. Hormoniablaatiohoitoa ei siinä tapauksessa ole aiheellista jatkaa.

Jos potilaalla on kuitenkin havaittu kliininen vaste (esim. kipu- ja dysuriaoireiden paraneminen, eturauhasen koon pieneneminen), tulosta on pidettävä vääränä negatiivisena. Näissä harvinaisissa tapauksissa Leuprorelin Sandoz -hoitoa on jatkettava vielä 3 kuukauden ajan, minkä jälkeen PSA-arvo on mitattava uudelleen. Potilasta on lisäksi seurattava erittäin huolellisesti kliinisten oireiden osalta.

Pitkälle edenneen, hormoni riippuvan eturauhaskarsinoman hoito Leuprorelin Sandoz -valmisteella on yleensä pitkäkestoista.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että paikallisesti edenneen hormoniherkän eturauhassyövän hoidossa yhdessä sädehoidon kanssa androgeenideprivaatiohoitoa on parempi jatkaa 3 vuoden ajan kuin 6 kuukauden ajan (ks. kohta 5.1). Kliinisten hoitosuosittelun mukainen androgeenideprivaatiohoidon kesto sädehoitoa saavilla T3–T4-potilailla on 2–3 vuotta.

Paikallista eturauhassyöpää sairastavilla kohtalaisen riskiprofiilin potilailla sädehoidon ja LHRH-agonisteilla toteutettavan androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää on suositeltavaa jatkaa 4–6 kuukauden ajan ja suuren riskiprofiilin potilailla 2–3 vuoden ajan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille LHRH-analogeille.

Tilanteet, joissa karsinoman on vahvistettu olevan hormoneista riippumaton.

Leuprorelin Sandoz on vasta-aiheinen naisilla ja pediatriisilla potilailla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaita, joilla on hypertensio, on tarkkailtava huolellisesti.

Potilailla, joita hoidetaan LHRH-agonisteilla, kuten Leuprorelin Sandozilla, on suurentunut riski sairastua masennukseen (joka voi olla vakava). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee.

Allergisia ja anafylaktisia reaktioita on havaittu sekä injektiokohdassa että systeemisinä oireina.

Leuproreliiniasetaattihoitoa saaneilla potilailla on havaittu valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen kouristuskohtauksia, riippumatta siitä, oliko epilepsiaa, kouristuskohtauksia tai altistavia tekijöitä aiemmin.

Kirurgisen kastration jälkeen Leuprorelin Sandoz ei alenna seerumin testosteronipitoisuuksia enempää.

Seerumin testosteronipitoisuus nousee lyhyeksi ajaksi hoidon alussa, mikä voi tilapäisesti pahentaa sairauden joitakin oireita. Potilaita, joilla on neurologisten komplikaatioiden riski, selkärangan metastaaseja ja virtsatietukos, tulisi valvoa jatkuvasti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana mieluiten sairaalahoidossa.

Sopivan antiandrogeenin antamista hoidon alkuvaiheessa on harkittava testosteronitason alkuvaiheen nousun mahdollisesti aiheuttamien seurausten ja kliinisten oireiden pahenemisen välttämiseksi.

Hoidon onnistumista on seurattava säännöllisesti (ja etenkin siinä tapauksessa, että sairauden etenemisestä on näyttöä asianmukaisesta hoidosta huolimatta) kliinisten tutkimusten avulla (eturauhasen sormitunnustelu peräsuolen kautta, ultraääni, luuston skintigrafia, tietokonetomografia) ja tarkistamalla fosfataasin ja/tai prostataspesifisen antigeenin (PSA) ja seerumin testosteronin pitoisuudet.

Pitkäaikaiseen LHRH-analogihoitoon ja/tai kivesten poistoon liittyvä hypogonadismi voi johtaa osteoporoosiin ja luunmurtumariskin suurenemiseen. Osteoporoosin kehittyminen on voimakkaampaa kivesten poiston jälkeisten kortisolitasojen nousun vuoksi kuin LHRH-analogien annon vuoksi. Suuririskisten potilaiden luun demineralisaatiota voidaan estää antamalla lisäksi bisfosfonaattia.

Joillakin LHRH-analogihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu glukoosinsietokyvyn muutoksia. Diabeetikkoja on seurattava erittäin huolellisesti Leuprorelin Sandoz -hoidon aikana.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa.

Lääkärin on punnittava hoidon hyöty-riskisuhdetta (mukaan lukien torsades de pointes), ennen Leuprorelin Sandoz -hoidon aloittamista potilailla, joilla on pidentyneen QT-ajan riskitekijöitä ja potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5).

Idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen

Leuproreliinia saavilla potilailla on ilmoitettu idiopaattista kallonsisäisen paineen kohoamista (pseudotumor cerebri). Potilaita on varoitettava idiopaattisen kallonsisäisen paineen kohoamisen oireista ja löydöksistä, mukaan lukien vaikea tai toistuva päänsärky, näköhäiriöt ja tinnitus. Jos potilaalla ilmenee idiopaattista kallonsisäisen paineen kohoamista, leuproreliinihoidon lopettamista on harkittava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Leuprorelin Sandozin samanaikaista käyttöä tunnettujen QT-aikaa pidentävien tai torsades de pointesia indusoivien lääkkeiden (kuten ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetiliidi,

ibutilidi) rytmihäiriölääkkeiden, metadonin, moksifloksasiinin, antipsykoottien jne. kanssa tulee huolellisesti harkita (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Leuprorelin Sandoz on tarkoitettu käytettäväksi vain miespotilailla.

4.7 Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tämä lääkevalmiste saattaa myös ohjeiden mukaisesti käytettynä heikentää reaktiokykyä siinä määrin, että ajokyky ja koneidenkäyttökyky heikkenee. Tämä johtuu joillakin potilailla esiintyvistä väsymyksestä etenkin hoidon alussa. Vaikutus saattaa johtua myös itse tuumorisairaudesta. Vaikutus on erityisen voimakas yhdessä alkoholin kanssa.

4.8 Haittavaikutukset

Seerumin testosteronitaso nousee yleensä lyhytaikaisesti hoidon alussa, mikä voi pahentaa eräitä sairauden oireita tilapäisesti (luukipu tai luukivun lisääntyminen, virtsatietukos ja sen seuraukset, luuydinkompressio, jalkojen lihasheikkous, imukudosturvotus). Tämä oireiden paheneminen palautuu yleensä spontaanisti ilman, että Leuprorelin Sandoz -hoitoa on tarpeen keskeyttää.

Sukupuolihormonien väheneminen voi aiheuttaa haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset taulukkomuodossa:

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja MedDRA-yleisyyden mukaisesti:

Hyvin yleinen:	≥ 1/10
Yleinen:	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinainen:	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinainen:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinainen:	< 1/10 000
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			yleiset allergiset reaktiot (kuume, kutina, eosinofilia, ihottuma)	anafylaktiset reaktiot		
Aineenvaihdunta ja ravitus		ruokahalun väheneminen, ruokahalun lisääntyminen		muutokset diabeteksen metabolisessa statuksessa (veren glukoosi-arvojen lasku tai nousu)		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte-maton
Psyykkiset häiriöt		Mielialan vaihtelut, masennus; unihäiriöt.				
Hermosto		päänsärky, parestesia		kierto-huimaus, ohimenevä makuhäiriö	Kuten muiden tähän lääke-ryhmään kuuluvien lääkkeiden kohdalla, hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu pituitaarista apopleksiaa annettaessa leuprore-liinia ensimmäisen kerran potilaille, joilla on aivo-lisäkkeen adenooma.	kouristus-kohtaukset, idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (pseudotumor cerebri; ks. kohta 4.4)
Sydän						QT-ajan piteneminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	kuumat aallot			veren-paineen muutokset (hypertensio tai hypotensio), tromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				keuhko-embolia		Interstitiaalinen keuhko-sairaus
Ruoansulatus-elimistö		pahoinvointi/ oksentelu	ripuli			

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte-maton
Iho ja ihonalainen kudos			ihon tai lima-kalvojen kuivuminen, yöllinen hikoilu	alopesia		
Luusto, lihakset ja sidekudos	luukipu	nivel- ja/tai selkäkipu, lihasheikkous				luun demineralisaatio (ks. kohta 4.4).
Munuaiset ja virtsatiet		tihentynyt virtsaamistarve yöllä, dysuria, pollakisuria	virtsaumpi			
Sukupuolielimet ja rinnat	seksuaalisen halun ja kyvyn heikkentyminen tai häviäminen, kivesten pienentyminen	gynekologia	kiveskipu			
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	lisääntynyt hikoilu; injektio-kohdan reaktiot, kuten punoitus, kipu, turvotus, kutina, jotka yleensä häviävät, vaikka hoitoa jatketaan	väsymys, perifeerinen edeema				

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	painon-nousu	painon-lasku, LDH-, trans-aminaasi- (ALAT, ASAT), gamma-GT- ja alkalisenfosfataasi-arvojen nousu, joka voi johtua myös itse sairaudesta				

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia interstitiaalipneumoniasta pääasiassa Japanissa.

Erityistä huomattavaa

Leuprorelin Sandoz –hoidon vastetta voidaan seurata mittaamalla seerumin testosteronin, hapanfosfataasin ja PSA:n (prostata spesifinen antigeeni) pitoisuudet.

Testosteronitasot nousevat hoidon alussa, mutta laskevat jälleen 2 viikon kuluessa. Testosteronipitoisuudet palautuvat 2–4 viikon kuluessa tasolle, joka vastaa molempien kivesten poistoa, ja pysyvät sen jälkeen vakiona koko hoitajakson ajan.

Hapanfosfataasin pitoisuus voi nousta tilapäisesti hoidon alkuvaiheessa. Normaalit tai niitä lähestyvät tasot saavutetaan yleensä jälleen muutamien viikkojen kuluessa.

Harvinaisissa tapauksissa injektio kohdassa on esiintynyt märkäpesäkkeitä. Yhdessä injektio kohdan märkäpesäkettä koskeneessa tapauksessa havaittiin leuproreliinin riittämätön imeytyminen depotvalmisteesta. Siksi tällaisissa tapauksissa testosteroniarvojen seuraaminen on tarpeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytysoireita ei ole tähän mennessä havaittu.

Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa annettiin leuproreliiniasetaattia päivittäin jopa 20 mg/vrk kahden vuoden ajan. Haittavaikutuksissa ei todettu eroa verrattuna annokseen 1 mg/vrk tai 11,25 mg kolmen kuukauden välein.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: L02AE02

Leuproreliiniasetaatti, Leuprorelin Sandoz -valmisteen vaikuttava aine, on luontaisesti esiintyvän hypotalaamisen vapauttajahormonin LHRH:n synteettinen analogi, joka ohjaa gonadotropiinihormonien LH:n (luteinisoiva hormoni) ja FSH:n (follikkeliä stimuloiva hormoni) vapautumista aivolisäkkeen etulohkosta. Nämä hormonit stimuloivat puolestaan steroidisynteesiä sukupuolirauhasissa.

Toisin kuin fysiologinen LHRH, jota vapautuu hypotalamuksesta pulssimaisesti, leuproreliiniasetaatti, jota sanotaan myös LHRH-agonistiksi, estää aivolisäkkeen LHRH-reseptoreita pitkäaikaisen hoitokäytön aikana, ja johtaa niiden alassäätelyyn alkuvaiheen lyhytkestoisen stimulaation jälkeen. Tästä seuraa gonadotropiinin vapautumisen palautuva supressio aivolisäkkeessä ja siitä johtuva testosteronipitoisuuden aleneminen.

Testosteronipitoisuus aleneminen vaikuttaa karsinoomamuutoksista kärsineen eturauhaskudoksen kasvuun. Tätä kudosta stimuloi normaalisti dihydrotestosteroni, jota muodostuu eturauhasen soluissa testosteronin vähentyessä.

Jatkuva leuproreliiniasetaattihoito vähentää aivolisäkkeen reseptorien määrää ja/tai herkkyyttä (ns. alassäätely) ja tämän seurauksena LH-, FSH- ja DHT-pitoisuudet alenevat. Näin saavutetaan testosteronipitoisuuden aleneminen, joka vastaa kastroatiotasoa.

Antiandrogeninen vaikutus ja eturauhasen karsinoomien kasvun estyminen on osoitettu myös eläinkokeissa.

Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten mukaan leuproreliiniasetaatin anto kerran kuussa vähentää alkuvaiheen stimulaation jälkeen gonadotropiinin vapautumista.

Leuproreliiniasetaatin antaminen miehelle subkutaanisti nostaa aluksi LH-tasoa (luteinisoiva hormoni) ja FSH-tasoa (follikkeliä stimuloiva hormoni). Tähän liittyy testosteroni- ja dihydrotestosteronipitoisuuksien tilapäinen nousu.

Koska yksittäistapauksissa on havaittu kliinisen tilan lyhytkestoista, oireellista heikkenemistä ensimmäisten 3 viikon aikana, antiandrogenien antamista eturauhaskarsinoomaa sairastaville miehille liitännäishoitona on harkittava.

Sen sijaan pitkäkestoinen leuproreliiniasetaattihoito alentaa LH- ja FSH-tasoa kaikilla potilailla, jolloin saavutetaan molempien kivesten poistamisen jälkeistä tasoa vastaavat androgeenitasot miehillä. Nämä muutokset tapahtuvat yleensä 2–3 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja säilyvät koko hoidon keston ajan. Näin ollen leuproreliiniasetaatin avulla voidaan myös selvittää eturauhasen karsinoomien hormoniherkkyyttä ja kivestenpoistosta mahdollisesti saatavaa terapeutista hyötyä. Kivestenpoisto voidaan tarvittaessa korvata antamalla leuproreliiniasetaattia kuukauden välein. Tähän mennessä testosteronin kastroatiotasoa on pystytty säilyttämään yli 5 vuoden ajan antamalla leuproreliiniasetaattia jatkuvasti.

Kliininen teho

Satunnaistetussa, leuproreliiniasetaatilla toteutetussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa arvioitiin 263 potilasta, joilla oli paikallisesti edennyt eturauhaskarsinooma levinneisyysasteeltaan T3–T4 tai pT3, N0, M0.

133 potilasta sai sädehoidon ja androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää ja 130 potilasta pelkkää androgeenideprivaatiohoitoa leuproreliiniasetaatilla 3 vuoden ajan.

ASTRO-kriteerien (Phoenix-kriteerien) perusteella yli 5 vuoden etenemättömyysajan saavutti yhdistelmähoitolla 60,9 % (64,7 %) ja pelkkällä hormonihoidolla 8,5 % (15,4 %) ($p = 0,0001$; [$p = 0,0005$]).

ASTRO-kriteerien mukaan etenemisen riski oli 3,8 kertaa suurempi pelkkää hormonihoidoa saaneessa ryhmässä (95 % lv [2,17; 6,49]).

ASTRO-kriteerien mukainen kliinisen ja biokemiallisen etenemättömyysajan mediaani oli pelkkää hormonihoidoa saaneessa ryhmässä 641 vuorokautta (95 % lv [626; 812]) ja yhdistelmähoitoryhmässä 2 804 vuorokautta (95 % lv [2 090; –]; $p < 0,0001$).

Yhdistelmähoitoa saaneiden ja pelkkää androgeenideprivaatiohoitoa saaneiden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja lokoregionaalisen etenemisen (riskitiheysuhde 3,6 [95 % lv {1,9; 6,8}; $p < 0,0001$]), etäpesäkkeiden kehittymisen ($p < 0,018$) eikä etäpesäkkeettömän elossaolon ($p = 0,018$) suhteen.

Tässä tutkimuksessa osoitettiin selvästi, että 3 vuotta jatkuva androgeenideprivaatiohoidon ja sädehoidon yhdistelmä on tehokkaampi kuin pelkkä androgeenideprivaatiohoito.

Myös seuraavat tutkimukset osoittavat, että LHRH-analogeilla toteutettu yhdistelmähoito on tehokkaampi kuin pelkkä sädehoito paikallisesti edennyttä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. Satunnaistettuun RTOG 85-31 -tutkimukseen otettiin 977 potilasta, joilla oli paikallisesti edennyt, levinneisyysasteen T1–T3 eturauhaskarsinoma ja etäpesäkkeitä imusolmukkeissa tai kasvaimen tunkeutumista eturauhaskapselin läpi tai rakkularauhaseen.

488 potilasta sai sädehoidon ja pitkäaikaisen, gosereliinilla toteutetun androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmää, ja 489 potilasta sai pelkkää sädehoitoa.

Tutkimukset osoittavat selvästi yhdistelmähoidon paremmuuden pelkkään sädehoitoon verrattuna. 10 vuoden elossaolo-osuus ilman taudin etenemistä oli 37 % vs. 23 % ($p < 0,001$), elossaolo-osuus ilman taudin etenemistä PSA-arvon ollessa $< 1,5$ ng/ml oli 31 % vs. 9 %, paikallisten uusiutumisten osuus 23 % vs. 38 % ($p < 0,0001$) ja etäpesäkkeisen etenemisen osuus 24 % vs. 39 % ($p < 0,0001$). Kokonaiselossaolo-osuus oli 49 % vs. 39 % ($p = 0,002$) ja tautispesifinen kuolleisuus 16 % vs. 22 % ($p = 0,0052$).

Sädehoidon ja LHRH-analogeilla toteutetun androgeenideprivaatiohoidon yhdistelmä on osoitettu pelkkää sädehoitoa tehokkaammaksi paikallista eturauhassyöpää sairastavilla kohtalaisen riskiprofiilin potilailla seuraavassa kliinisessä tutkimuksessa.

Satunnaistettu, vaiheen III kliininen tutkimus RTOG 94-08 toteutettiin potilailla, joilla oli levinneisyysasteen T1b, T1c, T2a tai T2b paikallinen eturauhassyöpä ja PSA-arvo ≤ 10 ng/ml. Kohtalaisen riskiprofiilin potilasalaryhmässä Gleasonin pistemäärä oli 6 ja PSA-arvo > 10 ng/ml – 20 ng/ml tai levinneisyysaste T2b. 524 tämän alaryhmän potilasta sai lyhytaikaista androgeenideprivaatiohoitoa 4 kuukauden ajan (2 kuukauden ajan ennen sädehoitoa ja 2 kuukauden ajan sädehoidon yhteydessä), ja 544 potilasta sai pelkkää sädehoitoa. Kohtalaisen riskiprofiilin alaryhmässä sädehoidon yhdistäminen gosereliinilla tai leuproreliiniasetaatilla toteutettuun androgeenideprivaatiohoitoon tuotti paremmat tulokset kuin pelkkä sädehoito.

Kokonaiselossaolo-osuus oli 10 vuoden kohdalla 61 % vs. 54 % (riskitiheysuhde 1,23, 95 % lv [1,02–1,49; $p = 0,03$]). Tautispesifinen kuolleisuus oli 3 % vs. 10 % (riskitiheysuhde 2,49, 95 % lv [1,50–4,11; $p = 0,004$]) ja biokemiallisten etenemisten osuus 28 % vs. 45 % (riskitiheysuhde 1,79, 95 % lv [1,45–2,21; $p < 0,001$]).

Valmisteen käyttö paikallista eturauhassyöpää sairastavilla suuren riskiprofiilin potilailla perustuu julkaistuihin kliinisiin tutkimuksiin, joissa on arvioitu sädehoidon yhdistämistä LHRH-agonisteihin, mukaan lukien leuproreliiniasetaattiin.

Kliinisiä tietoja on julkaistu viidestä kliinisestä tutkimuksesta, joissa kaikissa on selkeästi todettu sädehoidon ja LHRH-agonistien yhdistelmän hyöty (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 ja D'Amico et al., JAMA 2004). Tutkimuspopulaatiota ei pystytty selvästi jaottelemaan paikallisesti edenneen eturauhassyövän ja suuren riskiprofiilin paikallisen eturauhaskarsinoman ryhmiin.

Kliiniset tiedot ovat osoittaneet, että sädehoidon jälkeistä androgeenideprivaatiohoitoa on parempi jatkaa 3 vuoden ajan kuin 6 kuukauden ajan.

Kliinisissä hoitosuosituksissa androgeenideprivaatiohoidon kestoksi levinneisyysasteen T3–T4 potilailla on määritelty 2–3 vuotta.

Etäpesäkkeistä kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla on todettu hyödylliseksi käyttää leuproreliiniasetaatin kaltaisten LHRH-agonistien lisäksi muita lääkkeitä, kuten androgeenisynteesin estäjiä (esim. abirateroniasetaatti), antiandrogeeneja (esim. entsalutamidi), taksaaneja (esim. dosetakseli tai paklitakseli) tai sädehoidossa käytettäviä valmisteita (esim. radium-223).

5.2 Farmakokineetiikka

Leuproreliiniasetaatti vapautuu polymaitohappopolymeeristä jatkuvasti jopa 182 päivän (26 viikon) ajan biohajoavan Leuprorelin Sandoz -implantaatin injektion jälkeen. Polymeeri liukenee kudoksessa samalla tavalla kuin kirurgiset ommelaineet.

Leuprorelin Sandoz -valmisteen 5 216 pg/ml:n (5,2 ng/ml) huippupitoisuus seerumissa on mitattu 2 tunnin sisällä subkutaanisen kerta-annoksen antamisesta.

AUC-arvo 3 kuukauden Leuprorelin Sandoz -hoidon aikana oli 32,4 ng/ml*d.

Mitattavissa olevia seerumipitoisuuksia on havaittavissa jopa 182 päivän (26 viikon) ajan valmisteen annosta.

Leuproreliinin jakautumistilavuus miehillä on 36 l; kokonaispuhdistuma on 139,6 ml/min.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden leuproreliinitasot vastasivat tasoja, joita mitattiin potilailta, joilla oli terveet munuaiset tai maksa. Joillakin kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla mitattiin seerumista korkeampia leuproreliinitasoja. Tällä havainnolla ei kuitenkaan vaikuta olevan kliinistä merkitystä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Leuprorelin Sandozilla tehdyissä prekliinisissä tutkimuksissa on todettu vaikutuksia sukuelimiin, mikä oli odotettavissa leuproreliinin tiedossa olevien farmakologisten ominaisuuksien perusteella.

Karsinogeenisuus

Annoksesta riippuvainen nousu aivolisäkkeen adenoomissa todettiin rotilla, kun leuproreliinia annettiin päivittäin 0,6–4 mg/kg/pv 12 tai 24 kuukauden ajan. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu hiirillä 24 kuukauden aikana.

Mutageenisuus

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset leuproreliiniasetaatilla eivät osoittaneet mitään potentiaalista mutageenisuutta tutkittaessa geneettisiä ja kromosomimutaatioita.

Lisääntymistoksisuus

Kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin sikiökuolleisuuden kasvua ja alhaisempaa syntymäpainoa. Sikiökuolleisuuteen liittyvät vaikutukset ovat odotettavissa tämän aineen farmakodynaamisen vaikutuksen vuoksi.

Paikallinen toleranssi

Koirilla ja kaneilla tehdyissä ei-kliinisissä tutkimuksissa todettiin hyvä paikallinen toleranssi Leuprorelin Sandoz -valmistelle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polymaitohappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Esitötetty polykarbonaattimuoviruisku, jonka mäntä on akrylonitriilibutadieenistyreenikopolymeeria, sekä neula; pakattu polyeteenitereftalaatti-/alumiini-PE-komposiittikalvosta valmistettuun suljettuun pussiin.

Pakkauskoot: 1 x 1 implantaatti; yksi implantaatti sisältää 5 mg leuproreliinia (leuproreliiniasetaattina)
2 x 1 implantaattia; yksi implantaatti sisältää 5 mg leuproreliinia (leuproreliiniasetaattina)
3 x 1 implantaattia; yksi implantaatti sisältää 5 mg leuproreliinia (leuproreliiniasetaattina)
5 x 1 implantaattia; yksi implantaatti sisältää 5 mg leuproreliinia (leuproreliiniasetaattina)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31486

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.12.2014

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.10.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.06.2022

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Leuprorelin Sandoz 5 mg implantat i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje implantat innehåller 5 mg leuprorelin (som leuprorelinacetat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Implantat i förfylld spruta.

Biologiskt nedbrytbar, vit eller lätt gulaktig stav (längd 10 mm) av cylinderform i förfylld spruta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Palliativ behandling av patienter med avancerad hormonberoende prostatacancer.
- Behandling av lokalt avancerad, hormonberoende prostatacancer; samtidigt med och efter strålbehandling.
- Behandling av lokaliserad, hormonberoende prostatacancer hos patienter med måttlig och hög risk i kombination med strålbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Indikationen för behandling bör fastställas och bevakning av långtidsbehandlingen bör utföras av läkare erfarna inom tumörbehandling.

Rekommenderad dos är en (1) engångsdos på 5 mg Leuprorelin Sandoz en gång var tredje månad.

Om administreringsdagen i exceptionella fall uppskjuts med högst 4 veckor, bör inte läkemedlets terapeutiska effekt äventyras hos de flesta patienter (se avsnitt 5.2).

Särskilda populationer

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion eller för äldre patienter.

Pediatrisk population

Leuprorelin Sandoz är kontraindicerat till barn och ungdomar, se avsnitt 4.3.

Leuprorelin Sandoz kan användas som neoadjuvant eller adjuvant behandling i kombination med strålbehandling vid lokalt avancerad, hormonkänslig prostatacancer samt som behandling av lokaliserad prostatacancer hos patienter med måttlig och hög riskprofil.

Administreringsätt

Leuprorelin Sandoz bör beredas och administreras endast av sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner.

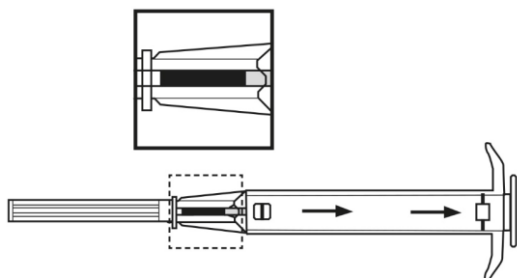
Ett implantat injiceras subkutant i främre bukväggen. Före injektion kan ett lokalanestetikum ges.

Som kompletterande behandling rekommenderas att administrering av en antiandrogen påbörjas cirka 5 dagar innan behandling med Leuprorelin Sandoz inleds (se avsnitt 4.4).

Bruksanvisning:

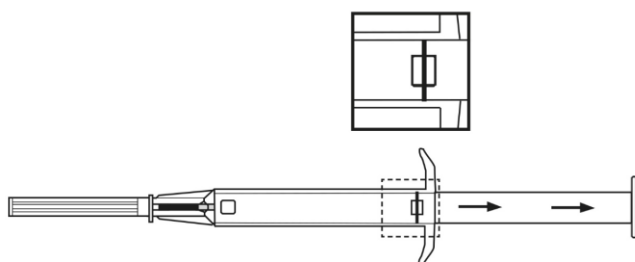
Läs dessa anvisningar omsorgsfullt, då applikatorn som kommer med detta läkemedel kan avvika från andra applikatorer som du använt tidigare.

1. Desinficera injektionsområdet på främre bukväggen under navellinjen.
2. Ta fram applikatorn ur den sterila påsen och kontrollera att implantatet syns inne i applikatorn (se inramat fält). Kontrollera applikatorn genom att hålla den mot ljuset och granska den eller genom att skaka den lätt.

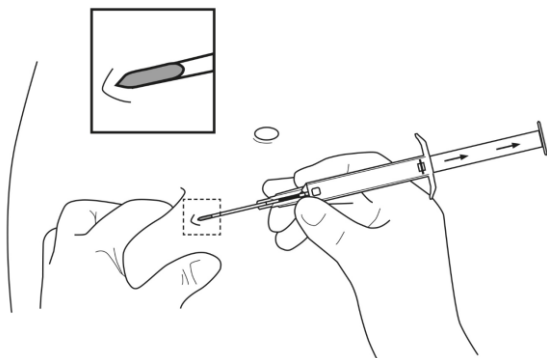


3. Dra kolven på applikatorn **helt tillbaka tills du ser en obruten linje i det andra fönstret**.

Observera: Kolven kan skjutas framåt för injektion av implantatet endast om kolven först dragits helt ut.

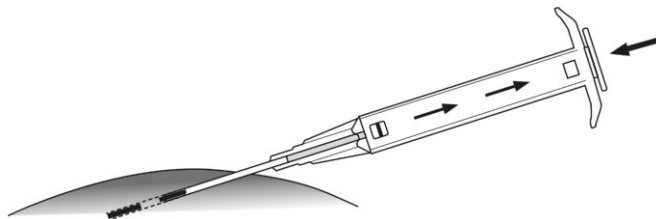


4. Avlägsna skyddshättan från injektionskanylen.
5. Håll i applikatorn med den ena handen. Knip med den andra handen tag om patientens hud på främre bukväggen under navellinjen. Se figuren. Med **injektionskanylsöppningen riktad uppåt, stick in hela injektionskanylen**. Gör det subkutana sticket i liten vinkel, nästan parallellt med huden.



6. **Dra försiktigt applikatorn tillbaka ca 1 cm.** Detta skapar en punktionskanal för implantatet.

7. Injicera implantatet i punktionskanalen genom att **helt** trycka in kolven ända tills den knäpper till **med ett klick**.



8. Dra ut injektionskanylen. Försäkra dig om att implantatet har injicerats korrekt genom att kontrollera att kolvens ljusblå spets är synlig i ändan av injektionskanylen.



Både prostataspecifikt antigen (PSA) och den totala testosteronhalten i serum måste bestämmas innan behandlingen inleds och efter 3 månaders användning av Leuprorelin Sandoz. Prostatakarcinomet är androgenkänsligt om testosteronkoncentrationen ligger på kastreringsnivå ($\leq 0,5$ ng/ml) efter 3 månaders behandling och PSA-värdet har sjunkit. Om PSA-värdet sjunker klart och snabbt (ca 80 % av utgångsnivån) kan detta anses vara en god prognostisk indikator för långtidssvaret på antiandrogenbehandling. Hormonablativ behandling (t.ex. Leuprorelin Sandoz) är indicerad i dessa fall.

Om PSA-värdet förblir oförändrat eller ökar hos patienter som står på testosteronsuppression är prostatakarcinomet inte androgenokänsligt. I detta fall är det inte lämpligt att fortsätta med hormonablativ behandling.

Om patienten emellertid har uppvisat kliniskt svar (t.ex. förbättring av smärt- och dysurisyntom, minskning av prostatans storlek), måste resultatet betraktas som falskt negativt. I dessa sällsynta fall ska administrering av Leuprorelin Sandoz fortsätta i ytterligare 3 månader och PSA-värdet kontrolleras igen. Dessutom ska patienten övervakas mycket noggrant avseende kliniska symtom.

Behandlingen av avancerat, hormonberoende prostatakarcinom med Leuprorelin Sandoz innebär i allmänhet långtidsbehandling.

Kliniska studier har visat att vid behandling av lokalt avancerad, hormonkänslig prostatacancer i kombination med strålbehandling är androgendeprivationsterapi i 3 år att föredra framför 6 månaders androgendeprivationsterapi (se avsnitt 5.1). Kliniska behandlingsriktlinjer rekommenderar androgendeprivationsterapi i 2–3 år för patienter (T3–T4) som får strålbehandling.

För patienter med lokaliserad prostatacancer och måttlig riskprofil rekommenderas kombinationsbehandling med strålbehandling och androgendeprivationsterapi med LHRH-agonister i 4–6 månader, medan för patienter med hög riskprofil rekommenderas behandling i 2–3 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, eller mot några LHRH analoger.

Bekräftat hormonberoende karcinom.

Leuprorelin Sandoz är kontraindicerat för kvinnor och barn.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med hypertoni ska övervakas noga.

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) hos patienter som behandlas med LHRH-agonister som Leuprorelin Sandoz. Patienterna måste informeras om denna risk och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer.

Allergiska och anafylaktiska reaktioner har observerats, både i form av lokala reaktioner på injektionsstället och systemiska symtom.

Kramper har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter med eller utan epilepsi, kramper eller predisponerande faktorer i anamnesen och som fick behandling med leuprorelinacetat.

Efter kirurgisk kastration orsakar Leuprorelin Sandoz ingen ytterligare minskning av testosteronkoncentrationen.

På grund av den kortvariga ökningen av testosteronkoncentrationen i serum i början av behandlingen, vilket tillfälligt kan förvärra vissa sjukdomssymtom, ska patienter med risk för neurologiska komplikationer, ryggradsmetastaser och urinvägsförträngning följas kontinuerligt under de första behandlingsveckorna, i möjligaste mån inneliggande på sjukhus.

I början av behandlingen ska administrering av ett lämpligt antiandrogent preparat övervägas för att undvika eventuella sekvele av den inledande testosteronökningen och försämring av de kliniska symtomen.

Behandlingsresultatet ska kontrolleras regelbundet (i synnerhet vid tecken på progression trots lämplig behandling) genom kliniska undersökningar (rektalpalpation av prostata, ultraljud, skelettskintigrafi, datortomografi) och genom mätning av fosfater och/eller prostataspecifikt antigen (PSA) samt serumtestosteron.

Hypogonadism vid långtidsbehandling med LHRH-analoger och/eller orkidektomi kan leda till osteoporos med ökad risk för frakturer. Utveckling av osteoporos är vanligare efter orkidektomi, med ökade kortisolnivåer, än efter administrering av LHRH-analoger. Hos högriskpatienter kan tillägg av en bifosfonat förhindra att bentätheten minskar.

Förändrad glukostolerans har rapporterats hos en del patienter som behandlas med LHRH-analoger. Diabetiker måste följas mycket noga under behandling med Leuprorelin Sandoz.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör forskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsades de pointes, innan behandling med Leuprorelin Sandoz påbörjas.

Idiopatisk intrakraniell hypertension

Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som fått leuprorelin. Patienterna ska varnas om tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension, däribland svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar och tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertension uppstår ska utsättning av leuprorelin övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Leuprorelin Sandoz med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsades de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Leuprorelin Sandoz är endast avsett för behandling av manliga patienter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Detta läkemedel kan förändra reaktionsförmågan i sådan omfattning att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämras, även när läkemedlet används som avsett. Detta beror på den utmattningsnivå som ett litet antal patienter känner, särskilt i början av behandlingen, vilket också kan orsakas av den underliggande cancersjukdomen.

Detta gäller i ännu högre grad i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Initialt under behandlingen sker normalt en ökning av serumtestosteronhalten, vilket tillfälligt kan förvärra vissa sjukdomssymtom (skelettmärta eller förvärrade skelettmärta, urinvägsförträngning och följderna av denna, ryggmärgskompression, muskelsvaghet i benen, lymfödem). Dessa förvärrade symtom går normalt tillbaka spontant utan att behandlingen med Leuprorelin Sandoz behöver sättas ut.

Biverkningar kan uppkomma när halten av könshormoner minskar.

Tabell över biverkningar:

Biverkningarna anges indelade efter organsystem och frekvens enligt MedDRA:

Mycket vanliga:	≥1/10
Vanliga:	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga:	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta:	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta:	<1/10 000
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Allmänna allergiska reaktioner (feber, klåda, eosinofili, utslag)	Anafylaktiska reaktioner		
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, ökad aptit		Förändring av diabetes (ökade eller minskade blodsockernivåer)		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Humör-svängningar, depression, sömnstörningar				
Centrala och perifera nerv-systemet		Huvudvärk, parestesi		Yrsel, övergående dysgeusi	Liksom med andra läkemedel i denna klass har mycket sällsynta fall av hypofysär apoplexi efter den första administreringen av leuprorelin rapporterats hos patienter med hypofysadenom.	Kramp, idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
Hjärtat						QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Värmevallningar			Blodtrycksförändring (hypertoni eller hypotoni), trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Lungemboli		Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen		Illamående/kräkningar	Diarré			
Hud och subkutan vävnad			Torr hud/torra slemhinnor, nattlig svettning	Alopeci		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Skelettsmärter	Led- och/eller ryggvärk, myasteni				Minskad bentäthet (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar		Nykturi, dysuri, pollakisuri	Urinretention			

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Försvagad eller förlust av libido och sexuell potens, minskad testikelstorlek	Gynekomasti	Testikel-smärta			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Ökad transpiration, reaktioner vid injektionsstället t.ex. rodnad, smärta, ödem, klåda, vilka normalt går tillbaka även om behandlingen fortsätter	Trötthet, perifert ödem				
Undersökningar	Viktökning	Viktnedgång, ökning av LDH, transaminaser (ALAT, ASAT), gamma-GT och alkaliskt fosfat, som även kan vara en manifestation av den bakomliggande sjukdomen				

Interstitiell pneumoni har rapporterats efter godkännandet för försäljning, huvudsakligen i Japan.

Observera särskilt

Svaret på behandlingen med Leuprorelin Sandoz kan följas upp med mätning av serumkoncentrationen av testosteron, surt fosfat och PSA (prostata-specifikt antigen).

Initialt ökar halten av testosteron då behandlingen påbörjas, men därefter sjunker halten under två veckor. Efter 2–4 veckor är den uppnådda testosteronkoncentrationen jämförbar med den som observeras efter bilateral orkidektomi, varefter den förblir konstant under hela behandlingstiden.

En övergående ökning av surt fosfat kan inträffa i början av behandlingen. Normala nivåer eller nivåer som närmar sig det normala uppnås som regel inom några veckor.

I sällsynta fall har injektionsrelaterade abscesser förekommit. I ett sådant fall observerades ofullständig absorption av leuprorelin från depotformuleringen. Därför ska testosteronnivåerna övervakas i sådana fall.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga intoxikationssymtom har hittills observerats.

Också när doser om upp till 20 mg leuprorelinacetat per dag administrerats i två år, vilket var fallet i de första kliniska studierna, observerades inga andra effekter eller biverkningar som skilde sig från de biverkningar som inträffade efter administrering av 1 mg dagligen eller av 11,25 mg en gång var tredje månad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Gonadotropinfrisättande hormonanaloger

ATC-kod: L02AE02

Leuprorelinacetat, den aktiva substansen i Leuprorelin Sandoz, är en syntetisk analog till det i kroppen naturligt förekommande hypotalamiska lutropinfrisättande hormonet LHRH som kontrollerar frisättningen av gonadotropinhormonerna LH (luteiniserande hormon) och FSH (follikelstimulerande hormon). Insöndringen sker från hypofysens anteriora lob. Dessa hormoner stimulerar i sin tur syntesen av steroider i gonaderna.

Till skillnad från fysiologiskt LHRH som frisätts i pulser från hypotalamus, blockerar leuprorelinacetat – även benämnt LHRH-agonist – LHRH-receptorerna i hypofysen kontinuerligt under långtidsbehandling och leder efter en initial, kortvarig stimulering till nedreglering. Detta leder till reversibel suppression av gonadotropinfrisättningen från hypofysen med efterföljande sänkning av testosteronkoncentrationen.

Den sänkta testosteronkoncentrationen påverkar i sin tur tillväxten av den karcinomatösa prostatavävnaden, som vanligtvis stimuleras av dihydrotestosteron som produceras då testosteron genomgår reduktion i prostatacellerna.

Kontinuerlig administrering av leuprorelinacetat leder till en sänkning av antalet och/eller känsligheten hos receptorerna i hypofysen (nedreglering). Detta leder i sin tur till en sänkning av koncentrationen av LH, FSH och DHT. Under denna process sjunker testosteronhalten till kastrationsnivå.

Också djursförsök har visat att leuprorelinacetat har antiandrogen verkan och hämmar tillväxten av prostatacancer.

Enligt prekliniska och kliniska studier hämmar månatlig behandling med leuprorelinacetat frisättningen av gonadotropin efter initial stimulering.

Hos människa leder subkutan administrering av leuprorelinacetat till en initial ökning av LH och FSH, vilket kännetecknas av en övergående ökning av testosteron- och dihydrotestosteronkoncentrationen.

Eftersom en kortvarig försämring av sjukdomssymtomen har observerats hos enstaka patienter under de 3 första behandlingsveckorna, ska adjuvant administrering av något antiandrogent preparat övervägas hos män med prostatacancer.

Däremot leder långtidsbehandling med leuprorelinacetat till låga LH- och FSH-koncentrationer hos alla patienter; androgenkoncentrationer hos män uppnås som liknar nivåerna efter bilateral orkidektomi. Dessa förändringar uppträder vanligen 2–3 veckor efter behandlingsstarten och bevaras under hela behandlingstiden. Därför kan man också utreda huruvida prostatacancer är hormonkänslig och huruvida eventuell orkidektomi är till nytta. Vid behov kan orkidektomi ersättas med administrering av leuprorelinacetat en gång i månaden. Hittills har det varit möjligt att upprätthålla och bevara sådana nivåer av testosteron i serum som motsvarar kastrationsnivå i 5 års tid med kontinuerlig administrering av leuprorelinacetat.

Klinisk effekt

I en randomiserad multicenterstudie i fas III bedömdes leuprorelinacetat hos 263 patienter med lokalt avancerad prostatacancer, stadium T3–T4 eller pT3, N0, M0.

133 patienter fick en kombination av strålbehandling och androgendeprivationsterapi och 130 patienter fick enbart androgendeprivationsterapi med leuprorelinacetat i 3 år.

På basis av ASTRO-kriterierna (Phoenix-kriterierna), var progressionsfri överlevnad i mer än 5 år 60,9 % (64,7 %) i kombinationsbehandlingsgruppen jämfört med 8,5 % (15,4 %) i gruppen som behandlades enbart med hormonterapi ($p = 0,0001$ [$p = 0,0005$]).

Enligt ASTRO-kriterierna var risken för sjukdomsprogression 3,8-faldig i behandlingsgruppen som fick enbart hormonterapi (95 % KI [2,17; 6,49]).

Medianen för klinisk eller biokemisk progressionsfri överlevnad enligt ASTRO-kriterierna var 641 dygn (95 % KI [626; 812]) i gruppen som fick enbart hormonterapi jämfört med 2 804 dygn (95 % KI [2 090; –]; $p < 0,0001$) i kombinationsbehandlingsgruppen.

Vid jämförelse av kombinationsbehandling och enbart androgendeprivationsbehandling konstaterades ingen statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna gällande lokoregional progression (HR 3,6 [95 % KI {1,9; 6,8}; $p < 0,0001$]), metastasprogression ($p < 0,018$) och metastasfri överlevnad ($p = 0,018$).

Denna studie visade klart att en kombination av androgendeprivationsterapi och strålbehandling i 3 år är bättre än enbart androgendeprivationsterapi.

Följande kliniska studier visar att kombinationsbehandling med LHRH-analoger är överlägsen också i jämförelse med enbart strålbehandling vid behandlingen av patienter med lokalt avancerad prostatacancer.

I den randomiserade RTOG 85–31-studien ingick 977 patienter med lokalt avancerad prostatacancer, stadium T1–T3 med lymfknutmetastaser, genombrott av prostatan eller penetration av prostatacancertillväxten till sädesblåsorna.

488 patienter behandlades med en kombination av strålbehandling och långvarig androgendeprivationsterapi med goserelin, medan 489 patienter fick enbart strålbehandling.

Resultaten visar klart att kombinationsbehandlingen är överlägsen jämfört med enbart strålbehandling. Progressionsfri överlevnad i 10 år var 37 % respektive 23 % ($p < 0,001$); progressionsfria överlevnad med PSA-värden $< 1,5$ ng/ml var 31 % respektive 9 %, frekvensen av lokala recidiv var 23 % respektive 38 % ($p < 0,0001$) och progression med metastaser förekom hos 24 % respektive 39 % ($p < 0,0001$) av patienterna.

Total överlevnad var 49 % respektive 39 % ($p = 0,002$) och sjukdomsspecifik dödlighet var 16 % respektive 22 % ($p = 0,0052$).

Följande kliniska studie har visat att kombinationsbehandling med strålbehandling och androgendeprivationsterapi med LHRH-analoger är överlägsen i jämförelse med enbart strålbehandling för patienter med lokaliserad prostatacancer och måttlig riskprofil.

Den randomiserade kliniska studien i fas III, RTOG 94–08 omfattade patienter med lokaliserad prostatacancer på stadium T1b, T1c, T2a eller T2b och PSA-värde ≤ 10 ng/ml.

En undergrupp av patienter med måttlig riskprofil på basis av Gleason-poängen 6 och PSA-värde från > 10 ng/ml till 20 ng/ml eller stadium T2b omfattade 524 patienter i gruppen som fick kortvarig androgendeprivationsterapi i 4 månader (2 månader före strålbehandling och 2 månader i kombination med strålbehandling) och 544 patienter i gruppen som fick enbart strålbehandling.

I undergruppen med måttlig riskprofil klarade sig de som fick en kombination av strålbehandling och androgendeprivationsbehandling med goserelin eller leuprorelinacetat bättre än de som fick enbart strålbehandling.

Total överlevnad efter 10 år var 61 % respektive 54 % (riskkvot 1,23, 95 % KI [1,02–1,49; $p = 0,03$]). Sjukdomsspecifik dödlighet var 3 % respektive 10 % (riskkvot 2,49, 95 % KI [1,50–4,11; $p = 0,004$]) och biokemisk progression var 28 % respektive 45 % (riskkvot 1,79, 95 % KI [1,45–2,21; $p < 0,001$]).

Användningen hos patienter med lokaliserad prostatacancer och hög riskprofil baserar sig på publicerade kliniska studier där strålbehandling administrerats i kombination med LHRH-agonister inklusive leuprorelinacetat.

Kliniska data ur fem kliniska studier har publicerats och alla visar klart att kombinationsbehandling med strålbehandling och LHRH-agonister är gynnsammare (EORTC 22863, RTOG 85–31, RTOG 92–02, RTOG 8610 och D'Amico et al., JAMA 2004). Det var inte möjligt att klart differentiera studiepopulationen mellan indikationerna lokalt avancerad prostatacancer och lokaliserad prostatacancer med hög riskprofil.

Kliniska data visar att strålbehandling efterföljd av 3 år av androgendeprivationsterapi bör föredras över strålbehandling efterföljd av 6 månader av androgendeprivationsterapi.

Kliniska behandlingsriktlinjer rekommenderar 2–3 år av androgendeprivationsterapi för patienter med prostatacancerstadium T3–T4.

Nytta av att behandla patienter med metastatisk, kastreringsresistent prostatacancer med tilläggshandling såsom androgensynteshämmare (t.ex. abirateronacetat), antiandrogener (t.ex. enzalutamid), taxaner (t.ex. docetaxel eller paklitaxel) eller radioaktiva substanser (t.ex. radium-223) i tillägg till behandling med LHRH-agonister såsom leuprorelinacetat har visats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den aktiva substansen leuprorelinacetat frisätts kontinuerligt från mjölksyrans polymer under en period på upp till 182 dygn (26 veckor) sedan Leuprorelin Sandoz injicerats. Implantatet består av biologiskt nedbrytbart ämne. Polymeren absorberas på samma sätt som kirurgiska suturer.

Inom två timmar efter subkutan applikation av en dos Leuprorelin Sandoz nås maximala serum leuprorelinnivåer på 5 216 pg/ml (5,2 ng/ml).

AUC-värdet under 3 månaders behandling med Leuprorelin Sandoz var 32,4 ng/ml*d. Mätbara nivåer i serum föreligger i rentav 182 dygn (26 veckor) efter administrering.

Leuprorelin har en distributionsvolym på 36 liter hos män, total clearance är 139,6 ml/min.

Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion låg nivåerna av leuprorelin inom samma värdeområde som hos patienter med friska njurar respektive frisk lever. Hos några patienter med kronisk njursvikt konstaterades högre nivåer av leuprorelin i serum. Dock verkar det som om den observationen skulle sakna klinisk betydelse.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska provningar med Leuprorelin Sandoz visade att substansen har effekter på reproduktionsorganen; effekterna var förväntade på basis av de farmakologiska egenskaper för leuprorelin som är kända.

Karcinogenicitet

Efter subkutan administrering av 0,6–4,0 mg/kg/dag under 12 eller 24 månader till råttor observerades en dosrelaterad ökning av förekomsten av hypofysadenom. Motsvarande effekt konstaterades inte hos möss vid 24 månaders behandling.

Mutagenicitet

Studier *in vitro* och *in vivo* med leuprorelinacetat för detektion av genetiska och kromosomala mutationer har inte visat att preparatet skulle ha någon mutagen potential.

Reproduktionstoxicitet

I reproduktionstoxicitetsstudier som gjorts på kanin konstaterades ökad fetal mortalitet och nedsatt fetal vikt. Effekten på den fetala mortaliteten är förväntad mot bakgrund av läkemedlets farmakodynamiska verkningar.

Lokal tolerans

Prekliniska provningar som gjorts på hund och kanin visade att Leuprorelin Sandoz har god lokal tolerans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polymjölksyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld spruta av polykarbonatplast med en kolv av akrylonitrilbutadienstyrenkopolymer och en injektionskanyl försluten i en påse av polyetylentereftalat/aluminium/PE-kompositfolie

Förpackningar: 1 x 1 implantat; ett implantat innehåller 5 mg leuprorelin (som leuprorelinacetat)
2 x 1 implantat; ett implantat innehåller 5 mg leuprorelin (som leuprorelinacetat)
3 x 1 implantat; ett implantat innehåller 5 mg leuprorelin (som leuprorelinacetat)
5 x 1 implantat; ett implantat innehåller 5 mg leuprorelin (som leuprorelinacetat)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31486

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.12.2014

Datum för den senaste förnyelsen: 06.10.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.06.2022