

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Leuprostin, 3,6 mg, implant

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden implant zawiera 3,6 mg leuproreliny (*Leuprorelinum*) w postaci octanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Implant

Biodegradowalny, cylindryczny pręcik w kolorze białym do bladożółtawego (długości 10 mm) w ampulko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Paliatywne leczenie pacjentów z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem gruczołu krokowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką jest pojedyncza dawka 3,6 mg leuproreliny raz w miesiącu.

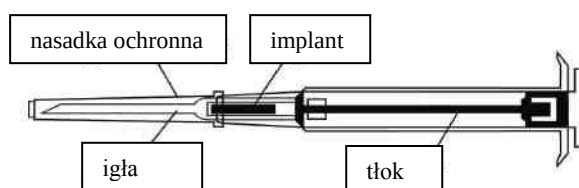
W wyjątkowych przypadkach po drugim podaniu można opóźnić kolejną dawkę produktu leczniczego o maksymalnie 2 tygodnie, zazwyczaj bez zmniejszenia skuteczności działania terapeutycznego u większości pacjentów (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy powinien być podawany przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów nowotworowych.

Implant umieszcza się podskórnie w skórze brzucha, z zachowaniem jałowych technik podania.

Instrukcja użycia



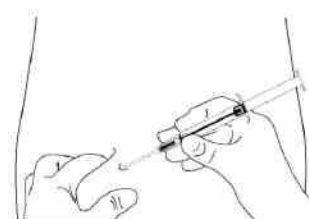
1. Odkazić miejsce wstrzyknięcia znajdujące się na przedniej powłoce brzusznej poniżej linii pępkowej.

- Wyjąć strzykawkę ze sterylnej opakowania i sprawdzić, czy wewnątrz widoczny jest implant. W razie konieczności strzykawkę należy obejrzeć pod światło lub delikatnie nią wstrząsnąć.
- Odciągnąć tłok strzykawki **całkowicie do tyłu, do pozycji „stop”**. Podczas wykonywania tej czynności słyszalne będzie kilka kliknięć. Następnie zdjąć nasadkę ochronną z igły.

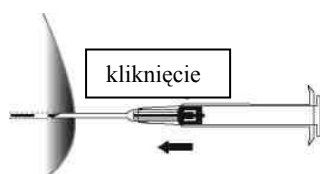
Uwaga: Tłok strzykawki można przesunąć do przodu w celu wstrzyknięcia implantu tylko wtedy, gdy uprzednio był on **całkowicie wysunięty do pozycji „stop”**.



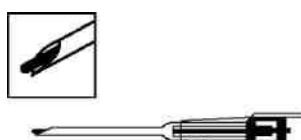
- Ująć korpus strzykawki jedną ręką. Drugą ręką ścisnąć skórę pacjenta. Całą igłę wbić pod niewielkim kątem w tkankę podskórną przedniej powłoki brzusznej (prawie równoległe do powierzchni skóry) poniżej linii pępkowej, trzymając skośnie ścięte ostrze igły skierowane w górę.



- Ostrożnie wyciągnąć strzykawkę około 1 cm do tyłu (kanał punkcyjny dla implantu). Aby wstrzyknąć implant do kanału punkcyjnego, wcisnąć całkowicie tłok strzykawki aż do zatrzaśnięcia się go w odpowiednim miejscu ze słyszalnym kliknięciem.



- Wyjąć igłę. W celu upewnienia się, że implant został wstrzyknięty prawidłowo, sprawdzić czy biała końcówka tłoczka jest widoczna w końcówce igły.



Na początku i po 3 miesiącach stosowania implantu Leuprostin 3,6 mg trzeba oznaczyć zarówno stężenie PSA, jak i całkowitego testosteronu. Rak gruczołu krokowego jest wrażliwy na androgeny, jeśli po 3 miesiącach stężenie testosteronu jest na poziomie kastracyjnym ($\leq 0,5$ ng/ml), a wartość PSA zmniejszyła się. Wczesne znaczne zmniejszenie stężenia PSA (około 80% wartości wyjściowej) można uznać za prognostycznie dobry wskaźnik dla długotrwałej reakcji zahamowania wydzielania androgenów. W takiej sytuacji wskazana jest terapia ablacyjna (np. implantem Leuprostin 3,6 mg).

Jeśli u pacjentów z zahamowanym wydzielaniem testosteronu stężenie PSA pozostaje niezmienione lub zwiększyło się, rak gruczołu krokowego jest niewrażliwy na androgeny. W takich przypadkach kontynuacja hormonalnej terapii ablacyjnej nie jest właściwa.

Jeśli jednak u pacjenta wystąpi odpowiedź kliniczna (np. zmniejszenie objawów bólowych i dyzurycznych, zmniejszenie wielkości gruczołu krokowego), trzeba wziąć pod uwagę fałszywie ujemne wyniki. W tych rzadkich przypadkach stosowanie implantu Leuprostin 3,6 mg należy kontynuować przez kolejne 3 miesiące i kontrolować stężenie PSA, a ponadto monitorować objawy kliniczne.

Z zasady leczenie zaawansowanego, hormonozależnego raka gruczołu krokowego implantem Leuprostin 3,6 mg jest leczeniem długotrwałym.

Powodzenie leczenia należy monitorować w regularnych odstępach czasu (zwłaszcza w przypadku oznak postępującej choroby mimo odpowiedniego leczenia) przez badanie kliniczne (palpacyjne badanie *per rectum* gruczołu krokowego, badanie sonograficzne, densytometrię kości, tomografię komputerową) i kontrolowanie aktywności fosfatazy i (lub) stężenia PSA oraz testosteronu w surowicy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na leuprorelinę, na inne analogi GnRH (gonadoliberyny) lub na kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego.

Leczenie implantem Leuprostin 3,6 mg nie jest wskazane w przypadkach, gdy wykazano, że rak jest hormonalnie niezależny.

Po chirurgicznej kastracji implant Leuprostin 3,6 mg nie powoduje dalszego zmniejszenia stężenia testosteronu.

Stosowanie implantu Leuprostin 3,6 mg jest przeciwwskazane u kobiet i u dzieci.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Implant Leuprostin 3,6 mg można stosować tylko pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu przeciwnowotworowym, który dysponuje odpowiednimi urządzeniami do monitorowania odpowiedzi pacjenta na leczenie.

W pierwszym tygodniu leczenia leuprorelina powoduje przemijające zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy. Może się to wiązać z nawrotem lub nasileniem wzrostu guza i może obejmować pogorszenie istniejących lub wystąpienie nowych objawów (pojawienie się lub nasilenie bólów kostnych, zwężenia drogi odpływu moczu z jej skutkami, ucisk rdzenia kręgowego, osłabienie lub mrowienie nóg, obrzęk limfatyczny). Objawy te ustępują zazwyczaj w trakcie dalszego leczenia.

W celu zmniejszenia ryzyka nawrotu można rozpocząć podawanie leku hamującego wydzielanie androgenów na 3 dni przed rozpoczęciem stosowania leuproreliny i kontynuować jego podawanie przez pierwsze 2 do 3 tygodni leczenia. Według doniesień zabieg ten zapobiega następstwom początkowego zwiększenia stężenia testosteronu.

Pacjentów z przerzutami do kręgosłupa lub mózgu i (lub) pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu moczu należy szczególnie uważnie obserwować (najlepiej w szpitalu), zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia. W pojedynczych przypadkach obserwowano u tych pacjentów ucisk rdzenia kręgowego i zaburzenia czynności nerek.

Monitorowanie stężenia testosteronu w surowicy zależy od metodologii badania. Przy podejmowaniu klinicznych i terapeutycznych decyzji należy brać pod uwagę rodzaj i dokładność zastosowanej metody.

Możliwe jest wystąpienie u pacjentów zmian metabolicznych (np. nietolerancji glukozy lub pogorszenia istniejącej cukrzycy) oraz zaburzeń sercowo-naczyniowych. Pacjentów z dużym ryzykiem zaburzeń metabolicznych lub sercowo-naczyniowych należy uważnie zbadać przed podjęciem leczenia i odpowiednio kontrolować w trakcie leczenia przeciwandrogenowego.

U pacjentów leczonych agonistami GnRH, takimi jak Leuprostin 3,6 mg, istnieje zwiększone ryzyko incydentów depresji (również o dużym nasileniu). Pacjentów należy poinformować o takim zagrożeniu i w razie wystąpienia objawów zastosować właściwe leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie są znane interakcje z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Implant Leuprostin 3,6 mg przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na obecność u kilku pacjentów uczucia zmęczenia, które pojawia się zwłaszcza na początku leczenia i może być związane z chorobą nowotworową, produkt leczniczy, nawet stosowany w zalecany sposób, może zmieniać reakcje w stopniu zaburzającym zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Dotyczy to w większym stopniu sytuacji, gdy podczas stosowania leku spożywa się alkohol.

4.8 Działania niepożądane

W następstwie zahamowania uwalniania hormonów płciowych mogą powstać działania niepożądane. Częstość ich występowania określono następująco:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\,000$

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Do najczęstszych działań niepożądanych podczas leczenia leuproreliną należą uderzenia gorąca i zwiększona potliwość. Występują one z częstością $> 10\%$.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: uogólnione reakcje alergiczne (gorączka, wysypka skórna, świąd, reakcje anafilaktyczne)

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: ginekomastia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: zmniejszony apetyt, zmiany w cukrzycowym statusie metabolicznym (zwiększenie lub zmniejszenie stężenia glukozy we krwi)

Zaburzenia psychiczne

Często podczas długotrwałego leczenia/niezbyt często podczas krótkotrwałego leczenia: zmiany nastroju, depresja

Niezbyt często: nastrój depresyjny lub zaostrzenie wcześniej występujących objawów

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: bóle głowy, zawroty głowy

Bardzo rzadko: przemijające zaburzenia smaku, krwotok do przysadki mózgowej po początkowym podaniu leuproreliny pacjentom z gruczolakiem przysadki*

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: uderzenia gorąca z napadowym poceniem się

Niezbyt często: zmiany ciśnienia tętniczego (nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze)

Rzadko: zakrzepica

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: trudności w oddychaniu
Rzadko: zator płucny

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: biegunka
Bardzo rzadko: nudności i (lub) wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: łysienie

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: dolegliwości ze strony stawów i mięśni

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo często: zmniejszone libido i potencja
Niezbyt często: zmniejszenie wielkości jąder

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: zwiększona potliwość
Bardzo rzadko: obrzęk, zmęczenie, miejscowe reakcje skórne, np. zaczerwienienie w miejscu wkłucia, które zazwyczaj ustępuje nawet w przypadku kontynuowania leczenia

Inne

Niezbyt często: zwiększenie masy ciała

Badania laboratoryjne

Niezbyt często: zwiększona aktywność takich enzymów, jak dehydrogenaza mleczanowa (LDH), fosfataza zasadowa (AP) lub aminotransferazy, takie jak AspAT, AlAT lub gamma-GT.

W jednym przypadku wystąpiła zakrzepica centralnej tętnicy siatkówki. U jednego spośród 120 000 pacjentów leczonych obecnie octanem leuproreliny wystąpiły zaburzenia czynności przysadki ze zmianami zajmującymi przestrzeń wewnątrzczaszkową podczas długotrwałego leczenia produktem stosowanym w postaci depot w dawce 7,5 mg. Oba zdarzenia ustąpiły po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, bez przerywania leczenia octanem leuproreliny w postaci depot w dawce 7,5 mg.

*** Krwotok do przysadki:**

Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano rzadkie przypadki krwotoku do przysadki (objaw kliniczny wtórny do zawału przysadki mózgowej) po podaniu agonisty gonadoliberyny.

W większości z tych przypadków rozpoznano gruczolaka przysadki, a większość krwotoków do przysadki występowała w ciągu 2 tygodni od podania pierwszej dawki (niekiedy w ciągu pierwszej godziny). Krwotok ten objawiał się nagłym bólem głowy, wymiotami, zaburzeniami widzenia, porażeniem mięśni oka, zmianą statusu psychicznego i czasami zapaścią sercowo-naczyniową. Konieczna była pilna opieka medyczna.

Uwagi

Reakcję na leczenie implantem Leuprostin 3,6 mg można monitorować, oznaczając stężenie testosteronu w surowicy, aktywność fosfatazy kwaśnej i stężenie PSA. W początkowej fazie leczenia stężenie testosteronu najpierw zwiększa się, po czym zmniejsza w czasie 2 tygodni. Po 2-4 tygodniach stężenia testosteronu są porównywalne do obserwowanych po obustronnym usunięciu jąder i utrzymują się przez cały okres leczenia.

Długotrwałe leczenie przeciwandrogenowe w postaci stosowania analogów GnRH lub obustronnego usunięcia jąder wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utraty masy kostnej i może prowadzić do osteoporozy i większego ryzyka złamań. U pacjentów z grupy ryzyka wspomagające leczenie bisfosfonianem może zapobiec demineralizacji kości.

W początkowej fazie leczenia może wystąpić zwiększenie aktywności fosfatazy kwaśnej, z reguły przemijające. Powrót do fizjologicznych lub prawie fizjologicznych wartości następuje po kilku tygodniach.

Leuprorelina, podobnie jak inne analogi LHRH, powoduje przemijające zwiększenie stężenia testosteronu w surowicy podczas pierwszego lub dwóch tygodni leczenia. Z tego względu możliwe nasilenie objawów podmiotowych i przedmiotowych choroby w pierwszych tygodniach leczenia może dotyczyć pacjentów z przerzutami do kręgosłupa i (lub) ze zwężeniem drogi odpływu moczu lub hematurią. Nasilenie tych stanów może prowadzić do zaburzeń neurologicznych, takich jak osłabienie i (lub) mrowienie kończyn dolnych bądź pogorszenie objawów urologicznych (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas nie obserwowano objawów zatrucia.

Nawet stosowanie octanu leuproreliny w dobowej dawce do 20 mg przez ponad 2 lata (dawka stosowana w pierwszych badaniach klinicznych) nie wywoływało żadnych innych nowych działań niepożądanych, które różniłyby się od obserwowanych po zastosowaniu octanu leuproreliny w dobowej dawce 1 mg lub w dawce 3,75 mg podawanej co miesiąc.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony i ich pochodne. Analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę.

Kod ATC: L02AE02

Octan leuproreliny, substancja czynna produktu Leuprostin 3,6 mg, implant, jest syntetycznym analogiem występującego fizjologicznie, uwalnianego z podwzgórza czynnika LHRH, który kontroluje uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropowego hormonu luteinizującego LH i hormonu folikulotropowego FSH. Hormony te stymulują syntezę steroidów gonadalnych.

W przeciwieństwie do fizjologicznego LHRH, który jest uwalniany z podwzgórza w sposób pulsujący, octan leuproreliny (opisywany również jako agonista LHRH) blokuje podczas długotrwałego leczenia w sposób ciągły receptory LHRH w przysadce, powodując w ten sposób ich niewrażliwość po początkowej krótkotrwałej stymulacji („regulacja w dół”, *ang. down-regulation*). W wyniku tego następuje przemijające zahamowanie uwalniania gonadotropin z przysadki, po którym zmniejsza się stężenie testosteronu, wpływając na wzrost tkanki gruczołu krokowego, która uległa zmianom nowotworowym. Tkanka ta fizjologicznie stymulowana jest przez dihydrotestosteron, wytwarzany przez redukcję testosteronu w komórkach gruczołu krokowego.

Ciągłe podawanie octanu leuproreliny prowadzi do zmniejszenia liczby i (lub) wrażliwości (tzw. „regulacja w dół”) receptorów znajdujących się w przysadce mózgowej i w konsekwencji do zmniejszenia stężenia LH, FSH, i DHT, ze stężeniem testosteronu zmniejszonym na skutek tego do poziomu kastracyjnego; bez przemijającego zwiększenia stężenia testosteronu, jak to ma miejsce po pierwszym wstrzyknięciu.

Stężenia testosteronu nie zwiększają się ponownie do stężeń poza zakresem kastracyjnym przed upływem 70. i 77. dnia od podania początkowej dawki.

Działanie przeciwandrogenowe oraz zahamowanie wzrostu raka gruczołu krokowego wykazano również w badaniach na zwierzętach.

Zgodnie z badaniami doświadczalnymi i klinicznymi, leczenie octanem leuproreliny podawanym co miesiąc powoduje zahamowanie uwalniania gonadotropin po początkowej stymulacji.

U ludzi podskórne podanie octanu leuproreliny powoduje początkowe zwiększenie stężenia LH i FSH, charakteryzujące się przemijającym zwiększeniem stężenia testosteronu i dihydrotestosteronu.

Ponieważ w pojedynczych przypadkach podczas pierwszych 3 tygodni leczenia obserwowano krótkotrwałe nasilenie objawów klinicznych związane z leczeniem, u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego należy rozważyć podanie przeciwandrogenów, jako leczenie wspomagające. Przeciwnie, długotrwałe leczenie octanem leuproreliny powoduje zmniejszenie stężenia LH i FSH u wszystkich pacjentów. Męskie androgeny uzyskują stężenie podobne do obserwowanego po obustronnym usunięciu jąder. Zmiany te występują w większości przypadków w 2 do 3 tygodni po rozpoczęciu leczenia i utrzymują się przez cały okres leczenia. Dlatego stosując octan leuproreliny można również badać wrażliwość hormonalną raka gruczołu krokowego oraz potencjalne znaczenie usunięcia obustronnego jąder. Jeśli to konieczne, usunięcie jąder można zastąpić podawaniem octanu leuproreliny co miesiąc. Aktualnie możliwe jest utrzymanie stężenia testosteronu na poziomie kastracyjnym po podawaniu octanu leuproreliny w sposób ciągły przez 5 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po wstrzyknięciu implantu octan leuproreliny (substancja czynna) uwalniany jest w sposób ciągły z polimeru (składającego się z kwasu glikolowego i kwasu mlekowego w stosunku 1:1) przez 1 miesiąc. Polimer jest wchłaniany w taki sam sposób, jak materiał, z którego wykonuje się szwy chirurgiczne.

Stężenie w surowicy mierzone w ciągu 1 godziny wynosi 676 pg/ml. Oznaczalne stężenie leuproreliny w surowicy utrzymuje się przez ponad 1 miesiąc. Po dwóch wstrzyknięciach implantu Leuprostin 3,6 mg, wykonanych w odstępie 28 dni, oznaczalne stężenie leuproreliny stwierdzane jest do 67 dni po pierwszym wstrzyknięciu.

Objętość dystrybucji leuproreliny u mężczyzn wynosi 36 litrów; całkowity klirens ma wartość 139,6 ml/min.

W niektórych przypadkach u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek stwierdzano większe stężenia leuproreliny. Z kolei u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby stężenia leuproreliny były mniejsze. Wydaje się, że obserwacje te nie mają istotnego znaczenia klinicznego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne dotyczące octanu leuproreliny wykazały wpływ na narządy płciowe, jakiego oczekiwano w oparciu o znane farmakologiczne właściwości leuproreliny.

Rakotwórczość

U szczurów po podskórnym wstrzyknięciu dawek od 0,6 do 4 mg/kg mc./dobę przez 12 i 24 miesiące obserwowano zależne od dawki zwiększenie częstości powstawania gruczolaków przysadki. Podobnego działania nie obserwowano u myszy w ciągu 24 miesięcy.

Działanie mutagenne

W badaniach *in vitro* i *in vivo* dotyczących możliwości wywoływania przez octan leuproreliny mutacji genetycznych i chromosomowych nie stwierdzono żadnego działania mutagennego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u królików obserwowano zwiększoną umieralność płodów oraz zmniejszenie masy ciała płodów. Wpływ na umieralność płodów jest spodziewaną konsekwencją działania farmakodynamicznego tej substancji.

Tolerancja miejscowa

Niekliniczne badania na psach i królikach ujawniły dobrą tolerancję miejscową implantu Leuprostin 3,6 mg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer kwasu mlekowego i glikolowego 1:1

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka z poliwęglanu (PC) z tłokiem z kopolimeru Akrylonitril-Butadien-Styrene (ABS) i igłą, umieszczona w worku z folii PET/Aluminium/PE ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

1x1 implant z 3,6 mg leuproreliny (w postaci octanu)

2x1 implant z 3,6 mg leuproreliny (w postaci octanu)

3x1 implant z 3,6 mg leuproreliny (w postaci octanu)

5x1 implant z 3,6 mg leuproreliny (w postaci octanu)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17716

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.01.2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**
05.07.2012