

1. LEGEMIDLETS NAVN

Leuprorelin Sandoz 5 mg implantat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert implantat inneholder 5 mg leuprorelin (som leuprorelinacetat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Implantat.

Hvit til svakt gulfarget, sylindrerformet ”pinne” (10 mm lang) i en ferdigfylt sprøyte.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

- Palliativ behandling av pasienter med avansert hormonavhengig prostatakarsinom.
- Behandling av lokalavansert hormonavhengig prostatakraft, samtidig med og etter strålebehandling.
- Behandling av lokal hormonavhengig prostatakraft hos pasienter med umiddelbar og høy risiko, i kombinasjon med strålebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Indikasjonen for behandlingen bør være etablert, og langtidsterapi bør utføres av helsepersonell med erfaring innen tumorterapi.

Anbefalt dose er en enkeltdose på 5 mg leuprorelin én gang hver 12. uke.

Hvis administreringen i eksepsjonelle tilfeller må utsettes i opptil 4 uker, vil dette sannsynligvis ikke gi svekket terapeutisk effekt hos de fleste pasienter (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Leuprorelin Sandoz er kontraindisert hos barn og unge, se pkt. 4.3.

Leuprorelin Sandoz kan brukes som neoadjuvant eller adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling ved lokalavansert hormonsensitiv prostatakraft samt ved lokal prostatakraft hos pasienter med moderat og høy risiko.

Administrasjonsmåte

Leuprorelin Sandoz skal kun tilberedes og administreres av helsepersonell som er kjent med disse prosedyrene.

Ett implantat skal injiseres subkuttant inn i fremre abdominalvegg.

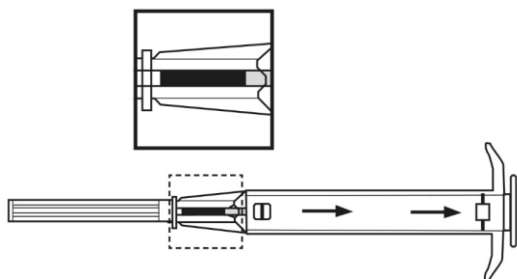
Det kan gis et lokalbedøvende middel før injeksjonen

Det anbefales at det startes opp administrering av et anti-androgent middel som adjunktiv behandling ca. 5 dager før behandling med Leuprorelin Sandoz startes opp (se pkt. 4.4).

Bruksanvisning:

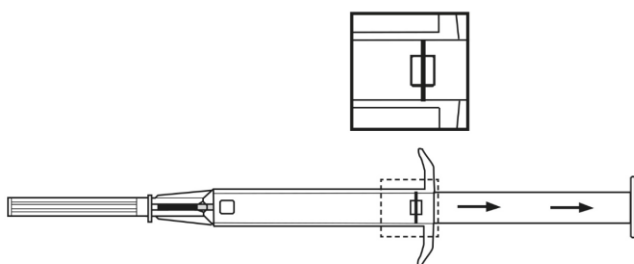
Les denne anvisningen nøye da applikatoren som følger med dette legemidlet kan være forskjellig fra andre du har brukt.

1. Desinfiser injeksjonsstedet på fremre abdominalvegg under navle-linjen.
2. Ta applikatoren ut av den sterile posen og kontroller at implantatet kan ses i sprøyten. (se området i rammen). For å verifisere kan applikatoren holdes opp mot en lampe (lys) eller ristes forsiktig.

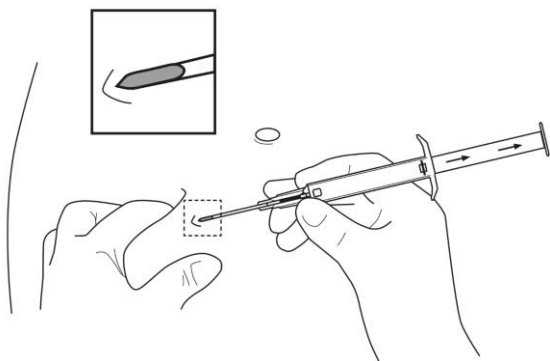


3. Trekk applikatorstempleet **helt tilbake til du kan se en fullstendig linje i det andre vinduet.**

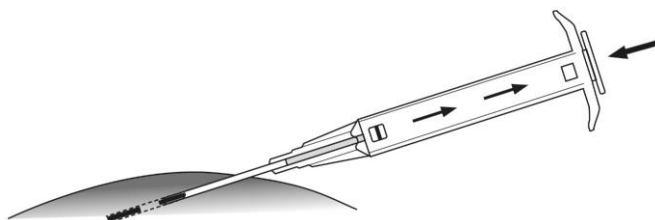
Merk: Stempleet må **trekkes helt tilbake til det stopper** før det kan skyves frem for å injisere implantatet!



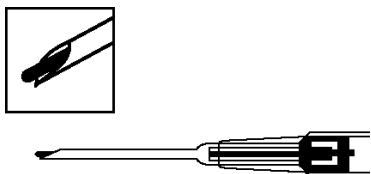
4. Ta beskyttelseshetten av kanylen
5. Hold i selve applikatoren med en hånd. Med den andre klemmer du sammen pasientens hud under navlelinjen på fremre abdominalvegg. Se illustrasjonen. Med **kanyleåpningen pekende opp**, fører du hele kanylen inn. Gjør dette subkuttant i en svak vinkel, nesten parallelt med huden.



6. **Trekk** applikatoren forsiktig **tilbake cirka 1 cm**. Dette danner punksjonskanal for implantatet.
7. Implantatet injiseres i punksjonskanalen ved å skyve stempelet **helt** frem til det settes på plass og du hører **et klikk**.



8. Trekk tilbake kanylen. For å sikre at implantatet er injisert riktig må det kontrolleres at den lyseblå stempeltuppen er synlig ved kanylespissen.



Både konsentrasjonen av prostataspesifikk antigen (PSA) og totaltestosteron i serum bestemmes ved behandlingsstart og etter 3 måneders bruk av Leuprorelin Sandoz. Testresultatet er positivt når testosteronkonsentrasjonen er på kastrasjonsnivå ($\leq 0,5$ ng/ml) etter 3 måneder og PSA-verdien er redusert. En tidlig markant reduksjon i PSA-verdien (cirka 80 % av verdien ved behandlingsstart) kan betraktes som en god prognoseindikator for langvarig respons på androgenprivasjon. Hormon-ablativ behandling (f.eks. Leuprorelin Sandoz) er da indisert.

Testresultatet er negativt hvis PSA-verdien er uforandret eller stiger mens testosteronet er undertrykket. I slike tilfeller er det ikke hensiktsmessig å fortsette med hormon-ablativ behandling. Hvis pasienten imidlertid har vist klinisk respons (f.eks. bedring i smertesyntomer og vannlatingsplager, reduksjon i størrelsen på prostata), må resultatet betraktes som et falskt negativt resultat. I disse sjeldne tilfellene skal behandlingen med Leuprorelin Sandoz fortsette i ytterligere 3 måneder og PSA-verdien kontrolleres igjen. I tillegg må pasienten overvåkes svært nøye med tanke på kliniske symptomer.

Som regel er behandlingen av avansert hormonavhengige prostatakarsinomer med Leuprorelin Sandoz langvarig.

I kliniske studier av lokalavansert hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med strålebehandling og androgenundertrykkende behandling, er det vist at 3 års behandling bør velges fremfor 6 måneder (se pkt.

5.1). I kliniske retningslinjer anbefales det at varigheten av androgenundertrykkende behandling er 2-3 år hos pasienter (T3-T4) som får strålebehandling.

Ved lokal prostatakraft hos pasienter med moderat risiko, anbefales 4 til 6 måneders kombinasjon av strålebehandling og androgenundertrykkende behandling med LHRH-agonister, mens det hos pasienter med høy risiko anbefales 2 til 3 års behandling.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller andre LHRH-analoger.

Bekreftet hormonuavhengighet av karsinomet.

Leuprorelin Sandoz er kontraindisert hos kvinner og barn på grunn av ufullstendige data om sikkerhet og effekt hos disse pasientgruppene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med hypertensjon bør overvåkes nøye.

Det er en økt risiko for depresjon (som kan være alvorlig) hos pasienter som behandles med LHRH-agonister (gonadotropinfrigjørende hormonagonister) som f.eks. leuprorelin. Pasientene må informeres om denne risikoen og få hensiktsmessig behandling hvis det oppstår symptomer.

Det er observert allergiske og anafylaktiske reaksjoner. Det omfatter både lokale reaksjoner på injeksjonsstedet og systemiske symptomer.

Etter markedsføring er det rapportert om kramper hos pasienter som får behandling med leuprorelinacetat uten tidligere historie med epilepsi, kramper eller predisponerende faktorer.

Etter kirurgisk kastrasjon gir leuprorelin ingen ytterligere reduksjon av testosteronkonsentrasjonen.

Med tanke på korttidsøkning i testosteronkonsentrasjonene i serum ved innledende behandling, som også kan gi midlertidig intensivering av visse sykdomssymptomer skal pasienter med risiko for nevrologiske komplikasjoner, spinalmetastaser og urinveisobstruksjon overvåkes konstant under de første behandlingsukene, så vidt mulig som inneliggende pasienter.

Tilleggsbehandling med et egnet antiandrogen middel bør vurderes i den innledende behandlingsfasen for å redusere mulige sekvele av den innledende testosteronbølgen og forverringen av kliniske symptomer.

Vellykket behandling bør overvåkes regelmessig (særlig hvis det er tegn på progresjon til tross for hensiktsmessig behandling) ved kliniske undersøkelser (digital rektalundersøkelse av prostata, ultralyd, skjelettscintigrafi, computertomografi) og ved kontroll av fosfataser og/eller prostataspesifikt antigen (PSA) samt testosteronkonsentrasjon i serum.

Hypogonadisme som oppstår ved langtidsbehandling med LHRH-analoger og/eller orkiektomi kan føre til osteoporose med økt risiko for fraktur. Utviklingen av osteoporose er mer markert etter orkiektomi med økte kortisolnivåer enn tilfellet er etter administrering av LHRH-analoger. Hos pasienter med høy risiko kan tilleggsbehandling med bisfosfonater forhindre bendemineralisering.

Androgendeprivativ behandling kan forlenge QT-intervallet.

Hos pasienter som har en historikk med eller risikofaktorer for QT-forlengelse, og hos pasienter som samtidig bruker legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), bør legen vurdere nytte/risikoforholdet, inkludert muligheten for Torsade de pointes, før behandling med Leuprorelin Sandoz påbegynnes.

Metabolske endringer

Hyperglykemi og økt risiko for utvikling av diabetes er rapportert hos menn som får LHRH-agonister. Hyperglykemi kan indikere utvikling av diabetes mellitus eller forverring av glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes. Blodglukose og/eller glykosylert hemoglobin (HbA1c) bør overvåkes regelmessig hos pasienter som får en LHRH-agonist, og pasientene bør håndteres i tråd med gjeldende praksis for behandling av hyperglykemi eller diabetes. Metabolske endringer som er forbundet med LHRH-agonister kan også inkludere fettlevversykdom.

Idiopatisk intrakranial hypertensjon

Idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med leuprorelin. Pasienter skal advares om tegn og symptomer på idiopatisk intrakranial hypertensjon, herunder alvorlig eller stadig tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser og tinnitus. Hvis idiopatisk intrakranial hypertensjon oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med leuprorelin.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, er rapportert i forbindelse med leuprorelinbehandling. På forskrivningstidspunktet bør pasientene informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for alvorlige hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, skal leuprorelin seponeres umiddelbart og en alternativ behandling skal vurderes (som egnet).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Siden androgendeprivativ behandling kan forlenge QT-intervallet, skal samtidig bruk av Leuprorelin Sandoz og legemidler som man vet forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere Torsade de pointes, som antiarytmika klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsykotika osv., vurderes nøye (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Leuprorelin Sandoz er kun indisert til mannlige pasienter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Dette legemidlet kan endre reaksjonsevnen i så stor grad, selv ved tiltenkt bruk, at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er svekket. Dette skyldes trettheten som forekommer hos noen få pasienter, særlig i begynnelsen av behandlingen, men det kan også skyldes den underliggende tumorsykdommen. Dette gjelder i enda større grad i kombinasjon med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Innledningsvis er det vanligvis en kortvarig økning i testosteronkonsentrasjonen i serum som midlertidig kan forverre visse sykdomssymptomer (skjelettsmerter eller økning i skjelettsmerter, urinveisobstruksjon og følgene det medfører, ryggmargskompresjon, muskelsvakhet i bena og lymfatisk ødem). Denne symptomøkningen avtar vanligvis spontant uten at det er nødvendig å seponere Leuprorelin Sandoz.

Som følge av fjerningen av kjønnshormoner kan det oppstå bivirkninger.

Tabulert liste over bivirkninger:

Bivirkningene er listet opp etter organklasser og MedDRA-konvensjonen for frekvens:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: Frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			generelle allergiske reaksjoner (feber, kløe, eosinofili, hudutslett)	anafylaktiske reaksjoner		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt appetitt, appetittøkning,		endring av diabetes (økning eller reduksjon av blodsukker-nivåer)		
Psykiatriske lidelser		søvnforstyrrelser, humørsvingninger, depresjon				
Nevrologiske sykdommer		hodepine, parestesi	svimmelhet, forbigående dygeusi		Som med andre legemidler i denne substansklassen, har det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av pituitær apopleksi etter innledende behandling med leuprorelin hos pasienter med hypofyseadenom.	Kramper, idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt 4.4)

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Hjerte-sykdommer						QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
Karsykdommer	hetetokter med svetteanfall			endringer i blodtrykk (hypertensjon eller hypotensjon), trombose		
Sykdommer i respirasjonssorganer, thorax og mediastinum				lunge-emboli		interstitiell lungesykdom
Gastro-intestinale sykdommer		kvalme/oppkast	diaré			
Hud- og underhudssykdommer			tørr hud og tørre slimhinner, svetting om natten	alopesi		Stevens-Johnson syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) (se pkt. 4.4), toksisk huderupsjon, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	skjelettsmerter	ledd- og/eller ryggsmerte, myasteni, r				Bendemineralisering (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier		Nykturi, dysuri, pollakiuri	urin-retensjon			

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Lidelser i kjønns-organer og bryst-sykdommer	Nedsatt eller tap av libido og impotens, redusert testikkelstørrelse	gynekomasti	smerter i testiklene			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	økt svetting, reaksjoner på injeksjonsstedet f.eks. rødhet, smerte, ødem, kløe som vanligvis avtar selv om behandlingen fortsetter	tretthet, perifert ødem,				
Under-søkelser	vektøkning	Vekttap, forhøyede LDH, transaminaser (ALAT, ASAT9, gamma-GT og alkalisk fosfatase som også kan være manifestasjon av underliggende sykdom				

Etter markedsføring er det rapportert om interstitiell pneumoni, hovedsakelig i Japan.

Spesielle merknader

Responsten på behandlingen med Leuprorelin Sandoz kan overvåkes ved å måle testosteronkonsentrasjonene i serum, sure fosfataser og PSA (prostata-spesifikt antigen). Initialt øker testosteronnivået etter behandlingsstart, men reduseres i løpet av 2 uker.

Etter 2–4 uker var oppnådde testosteronkonsentrasjoner sammenlignbare med de som ble observert etter bilateral orkiektomi, og disse forble konstante i hele behandlingsperioden.

Det kan forekomme en forbigående økning i sure fosfatasenivåer i den innledende behandlingsfasen. Normale nivåer eller tilnærmet normale nivåer oppnås vanligvis igjen etter et par uker.

I sjeldne tilfeller har injeksjonsabscesser oppstått. I ett tilfelle med injeksjonsabscess, ble inadekvat absorpsjon av leuprorelin fra depotformuleringen observert og derfor bør testosteronnivåene overvåkes i slike tilfeller.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Per i dag foreligger det ingen observasjoner av symptomer på forgiftning.

Selv ved daglige doser på opptil 20 mg leuprorelinacetat over 2 år, som ble brukt i de første kliniske studiene, ble det ikke sett andre eller nye bivirkninger enn de som ble sett etter daglig administrering av 1 mg eller tre måneders administrering av 11,25 mg.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hormoner og beslektede substanser, gonadotropinfrigjørende hormonanaloger ATC-kode: L02A E02

Leuprorelinacetat, virkestoffet i Leuprorelin Sandoz, er en syntetisk analog av den naturlig forekommende hypotalamiske "frigjøringsfaktoren" LHRH, som styrer frigjøringen av de gonadotrope hormonene LH (luteiniserende hormon) og FSH (follikkelstimulerende hormon) fra hypofysens forlapp. Disse hormonene stimulerer i sin tur syntesen av gonadesteroider.

Ulikt fysiologisk LHRH, som frigjøres fra hypothalamus på en pulserende måte, blokkerer leuprorelinacetat – også kjent som en LHRH-agonist – LHRH-reseptorer i hypofysen ved langtidsbehandling kontinuerlig og forårsaker etter initial kortvarig stimulering deres nedregulering. Dette fører til en reversibel suppresjon av gonadotropinfrigjøringen i hypofysen, etterfulgt av en reduksjon i testosteronkonsentrasjonene.

Testosteronkonsentrasjonen reduseres og følgelig påvirkes veksten av karsinomatøst prostatavev som stimuleres normalt av dihydrotestosteron, som dannes gjennom en reduksjon av testosteron i prostataceller.

Kontinuerlig administrering av leuprorelinacetat fører til en reduksjon i antallet av og/eller sensitiviteten (såkalt "nedregulering") til reseptorer i hypofysen, og dermed til en reduksjon av konsentrasjonene av LH, FSH og DHT. I denne prosessen reduseres testosteronnivået til kastrasjonsnivå.

I dyreforsøk er en antiandrogen effekt og hemming av veksten av prostatakarsinomer også demonstrert.

Prekliniske og kliniske studier har vist at behandling med leuprorelinacetat hver måned hemmer gonadotropinfrigjøring etter initial stimulering.

Hos mennesker gir subkutan administrering av leuprorelinacetat en initial økning i LH (luteiniserende hormon) og FSH (follikkelstimulerende hormon), som kjennetegnes av en forbigående økning i konsentrasjonene av testosteron og dihydrotestosteron.

Siden det i isolerte tilfeller er observert en assosiert kortvarig symptomatisk forverring av sykdommen i de første 3 ukene, må tilleggsbehandling med antiandrogener derfor vurderes hos menn med prostatakarsinom.

Langvarig behandling med leuprorelinacetat gir derimot en reduksjon i LH- og FSH-konsentrasjoner hos alle pasienter; hos menn nås androgenkonsentrasjoner som tilsvarer konsentrasjoner etter bilateral orkiektomi. Disse endringene opptrer vanligvis 2–3 uker etter behandlingsstart, og opprettholdes i hele behandlingsperioden. Derfor kan hormonfølsomheten hos prostatakarsinomer og den potensielle terapeutiske verdien av orkiektomi også undersøkes med leuprorelinacetat. Ved behov kan orkiektomi erstattes med månedlig administrering av leuprorelinacetat. Så langt har det vært mulig å opprettholde kastrasjonsnivåer av testosteron etter kontinuerlig administrering av leuprorelinacetat over 5 år.

Klinisk effekt

I en multisenter, randomisert fase III-studie evaluerte man behandling med leuprorelinacetat hos 263 pasienter med lokalavansert prostatakarsinom i fase T3-T4 eller pT3, N0, M0.

I 3 år fikk 133 pasienter en kombinasjon av strålebehandling og androgenundertrykkende behandling, mens 130 pasienter kun fikk androgenundertrykkende behandling med leuprorelinacetat.

På bakgrunn av ASTRO (Phoenix-kriteriene) var progresjonsfri overlevelse etter 5 år 60,9 % (64,7 %) ved kombinasjonsbehandling, sammenlignet med 8,5 % (15,4 %) i gruppen som kun fikk hormonbehandling ($p = 0,0001$; $[p = 0,0005]$).

Ifølge ASTRO-kriteriene var risikoen for progresjon 3,8 ganger høyere i gruppen som kun fikk hormonbehandling (95 % KI [2,17; 6,49]).

Median for klinisk eller biokjemisk progresjonsfri overlevelse basert på ASTRO-kriteriene, var 641 dager (95 % KI [626; 812]) i gruppen som kun fikk hormonbehandling, mot 2804 dager (95 % KI [2090; –]; $p < 0,0001$) i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling.

Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppen som fikk kombinasjonsterapi og gruppen som kun fikk androgenundertrykkende behandling, når det gjelder lokoregional progresjon (HR 3,6 [95 % KI {1,9; 6,8}; $p < 0,0001$]), metastaseprogresjon ($p < 0,018$) og metastasefri overlevelse ($p = 0,018$).

Studien viste tydelig at kombinasjonen androgenundertrykkende behandling og strålebehandling i 3 år er bedre enn kun androgenundertrykkende behandling.

Følgende studier viser at kombinasjonsterapi med LHRH-analoger også er bedre enn kun strålebehandling hos pasienter med lokalavansert prostatakrefte.

Den randomiserte studien RTOG 85-31 omfatter 977 pasienter med lokalavansert prostatakarsinom i fase T1-T3 og metastaser i lymfeknutene, gjennombrudd av prostata eller at svulsten har vokst inn i sædblæreene.

488 pasienter fikk en kombinasjon av strålebehandling og langsiktig androgenundertrykkende behandling med goserelin, mens 489 pasienter kun fikk strålebehandling.

Resultatene viser tydelig at kombinasjonsbehandlingen er bedre enn kun strålebehandling.

Progresjonsfri overlevelse etter 10 år var 37 % mot 23 % ($p < 0,001$); progresjonsfri overlevelse med en PSA-verdi $< 1,5$ ng/ml var 31 % mot 9 %, lokalt tilbakefall forekom hos 23 % mot 38 % ($p < 0,0001$) og progresjon med metastaser forekom hos 24 % mot 39 % ($p < 0,0001$).

Total overlevelse var 49 % mot 39 % ($p = 0,002$) og sykdomsspesifikk mortalitet var 16 % mot 22 % ($p = 0,0052$).

I følgende kliniske studie er det vist at kombinasjonen av strålebehandling og androgenundertrykkende behandling med LHRH-analoger, er bedre enn kun strålebehandling hos pasienter med lokal prostatakrefte og moderat risiko.

Den randomiserte kliniske fase III-studien RTOG 94-08 ble utført på pasienter med lokal prostatakrefte i fase T1b, T1c, T2a eller T2b og med en PSA-verdi ≤ 10 ng/ml.

Undergruppen av pasienter med moderat risiko, definert ved en Gleason-score på 6 i kombinasjon med en PSA-verdi i området > 10 ng/ml til 20 ng/ml eller fase T2b, utgjorde 524 pasienter i gruppen på kortvarig androgenundertrykkende behandling i 4 måneder (2 måneder før strålebehandling og 2 måneder i kombinasjon med strålebehandling) og 544 pasienter i gruppen som kun fikk strålebehandling.

I undergruppen med moderat risiko oppnådde gruppen som fikk en kombinasjon av strålebehandling og androgenundertrykkende behandling med goserelin eller leuprorelinacetat, bedre resultater enn gruppen som kun fikk strålebehandling.

Total overlevelse etter 10 år var 61 % mot 54 % (fareforhold (HR) 1,23, 95 % KI [1,02-1,49; p = 0,03]). Sykdomsspesifikk mortalitet var 3 % mot 10 % (fareforhold 2,49, 95 % KI [1,50-4,11; p = 0,004]) og biokjemisk progresjon var 28 % mot 45 % (fareforhold 1,79, 95 % KI [1,45-2,21; p < 0,001]).

Bruk hos pasienter med lokal prostatakreft med høy risiko, er basert på publiserte kliniske studier med strålebehandling i kombinasjon med LHRH-agonister, inklusive leuprorelinacetat.

I fem kliniske studier er det publisert kliniske data som tydelig viser fordelene med kombinasjonen av strålebehandling og LHRH-agonister (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 og D'Amico et al., JAMA 2004). Det var ikke mulig å gjøre en klar differensiering av studiepopulasjonen mellom indikasjonene lokalavansert prostatakreft og lokalt prostatakarsinom med høy risiko.

Kliniske data viser at strålebehandling fulgt av 3 års androgenundertrykkende behandling bør velges fremfor strålebehandling fulgt av 6 måneders androgenundertrykkende behandling.

I kliniske retningslinjer anbefales 2-3 års androgenundertrykkende behandling hos pasienter i fase T3 til T4.

Hos pasienter med metastaserende kastrasjonsresistent prostatakreft er det vist at det er fordelaktig med tilleggsbehandling med f.eks. androgensyntesehemmere (f.eks. abirateronacetat), antiandrogener (f.eks. enzalutamid), taksaner (f.eks. docetaxel eller paklitaxel) eller midler for strålebehandling (f.eks. radium-223) i tillegg til LHRH-agonister som leuprorelinacetat.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffet, leuprorelinacetat, frigjøres kontinuerlig fra melkesyrepolymere over en periode på opptil 182 dager (26 uker) etter injeksjon av det biologisk nedbrytbare Leuprorelin Sandoz-implantatet. Polymeren absorberes på samme måte som kirurgisk suturmateriale.

Innen 2 timer etter subkutan administrering av en enkeltdose Leuprorelin Sandoz er maksimale nivåer av serumleuprorelin på 5216 pg/ml (5,2 ng/ml) blitt målt.

AUC ved 3 måneders behandling med Leuprorelin Sandoz var 32,4 ng/ml*d.
Nivåer i serum er detekterbare i opptil 182 dager (26 uker) etter administrering.

Distribusjonsvolumet for leuprorelin er 36 l hos menn, total clearance er 139,6 ml/min.

Hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon var leuprorelinnivået i samme område som hos pasienter med friske nyrer eller lever. Hos noen pasienter med kronisk nyresvikt ble imidlertid høyere serumnivåer av leuprorelin målt. Denne observasjonen synes likevel ikke å være klinisk relevant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier av leuprorelinacetat har vist effekt på reproduksjonsorganene. Leuprorelins kjente farmakologiske egenskaper gjør at dette er en forventet effekt.

Karsinogenisitet

Hos rotter ble en doseavhengig økning i pituitære adenomer observert etter subkutan injeksjon av doser på 0,6–4 mg/kg/dag over 12 og 24 måneder. En slik effekt ble ikke observert hos mus over 24 måneder.

Mutagenisitet

In vitro- og *in vivo*-studier av leuprorelinacetat viste ingen tegn til potensial for mutagenisitet med hensyn til genetiske eller kromosomale mutasjoner.

Reproduksjonstoksisitet

I studier av reproduksjonstoksisitet med kaniner ble økt føtal mortalitet og redusert føtal vekt observert. Effekt på føtal mortalitet er en forventet konsekvens av den farmakodynamiske effekten av dette stoffet.

Lokal toleranse

Prekliniske studier med hunder og kaniner viste god lokal toleranse for Leuprorelin Sandoz.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polymelkesyre.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt plastsprøyte av polykarbonat med stempel av akrylonitril-butadien-styrenkopolymer og en kanyle forseglet i en pose av komposittfolie av polyetylentereftalat/aluminium/PE.

Pakningsstørrelser: 1 x 1 implantat med 5 mg leuprorelin (som acetat)
2 x 1 implantat med 5 mg leuprorelin (som acetat)
3 x 1 implantat med 5 mg leuprorelin (som acetat)
5 x 1 implantat med 5 mg leuprorelin (som acetat)

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6593

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.04.2010
Dato for siste fornyelse: 19.04.2012

10. OPPDATERINGSDATO

25.07.2024