

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun impianto contiene 5 mg di leuprorelina (come leuprorelina acetato).

Per la lista completa degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto.

Stick cilindrico di colore da bianco a giallognolo (lunghezza 10 mm) in una siringa pre-riempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento palliativo dei pazienti con carcinoma della prostata ormone-dipendente in stadio avanzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'indicazione per il trattamento ed il monitoraggio della terapia a lungo termine devono essere stabiliti da medici esperti nella terapia del tumore.

Il dosaggio raccomandato è una singola dose di leuprorelina 5 mg una volta ogni 3 mesi.

Se, in casi eccezionali, la data di somministrazione viene rinviata fino a un massimo di 4 settimane, nella maggior parte dei pazienti l'effetto terapeutico non dovrebbe essere compromesso (vedere il paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Nei pazienti con compromissione renale o epatica, o nelle persone anziane, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto è controindicato nei bambini e negli adolescenti, vedere il paragrafo 4.3.

Modo di somministrazione

LEPTOPTOL 5 mg/3 mesi impianto deve essere preparato e somministrato solo da operatori sanitari che hanno familiarità con queste procedure.

Va iniettato un impianto per via sottocutanea nella parete addominale anteriore.

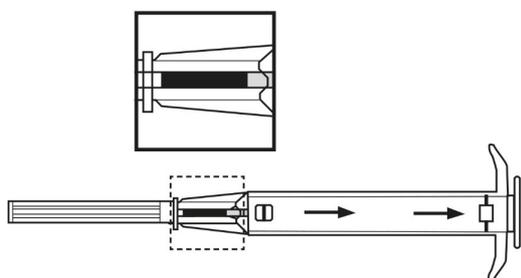
Prima dell'iniezione è possibile usare un anestetico locale.

Si raccomanda di iniziare la somministrazione di un anti-androgeno come terapia aggiuntiva circa 5 giorni prima di iniziare LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto (vedere il paragrafo 4.4).

Istruzioni per l'uso:

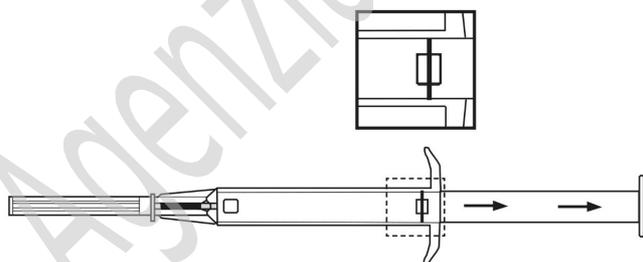
Leggere attentamente le istruzioni, poiché l'applicatore fornito con questo medicinale potrebbe essere diverso dagli altri che ha usato.

1. Disinfettare il sito di iniezione sulla parete addominale anteriore, sotto la linea dell'ombelico.
2. Togliere l'applicatore dalla busta sterile e verificare che l'impianto sia visibile nel suo alloggiamento (vedere l'area inquadrata). Per una verifica, osservare l'applicatore contro luce o agitarlo delicatamente.

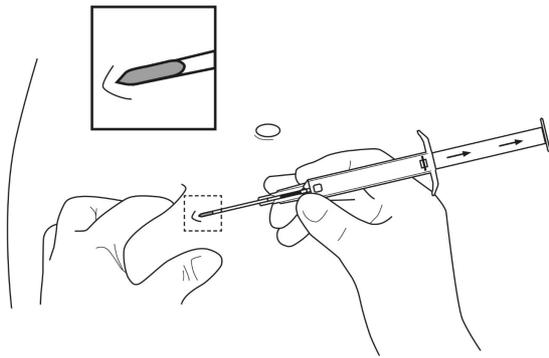


3. Tirare lo stantuffo dell'applicatore **completamente indietro fino a che non vede la linea completa nella seconda finestra.**

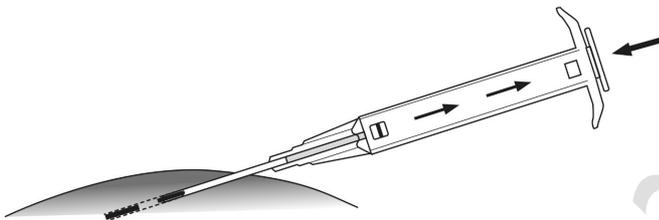
Nota bene: lo stantuffo può essere spinto in avanti per iniettare l'impianto solo se in precedenza è stato **tirato completamente indietro nella posizione di fermo!**



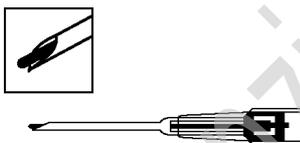
4. Rimuovere il cappuccio protettivo dall'ago.
5. Tenere il corpo dell'applicatore con una mano. Con l'altra mano pizzicare la pelle della parete addominale anteriore del paziente, sotto la linea dell'ombelico. Vedere illustrazione. Con **l'apertura dell'ago orientata verso l'alto, inserire l'intero ago.** Fatelo con una leggera angolazione, tenendolo quasi parallelo alla pelle, nel tessuto sottocutaneo.



6. **Tirare** con cautela l'applicatore **all'indietro di circa 1 cm**. Questo crea il canale di inserimento per l'impianto.
7. Iniettare l'impianto nel canale di inserimento, spingendo **completamente** lo stantuffo in avanti fino a quando non scatta in posizione e **si sente un clic**.



8. Estrarre l'ago. Per assicurarsi che l'impianto sia stato inserito correttamente, controllare che all'estremità dell'ago sia visibile il terminale dello stantuffo (azzurro).



Sia il valore di PSA sia i livelli sierici totali di testosterone devono essere determinati all'inizio del trattamento e dopo 3 mesi di utilizzo di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto. Il carcinoma prostatico è androgeno-sensibile quando le concentrazioni di testosterone sono a livello di castrazione ($\leq 0,5$ ng/ml) dopo 3 mesi e il valore di PSA è diminuito. Un precoce marcato calo del valore di PSA (circa l'80% del valore basale) può essere considerato un buon indicatore prognostico di una risposta a lungo termine alla soppressione degli androgeni. È pertanto indicata una terapia ormonale ablativa (per esempio con LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto).

Quando il valore di PSA rimane invariato o aumenta nei pazienti con soppressione del testosterone, il carcinoma prostatico è androgeno-insensibile. In tali casi il proseguimento della terapia ormonale ablativa non è idoneo.

Tuttavia, se il paziente ha mostrato una risposta clinica (per esempio un miglioramento dei sintomi dolore e disuria, una riduzione della dimensione prostatica), il risultato deve essere considerato un falso negativo. In questi rari casi la somministrazione di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto deve essere continuata per altri 3 mesi e il valore di PSA deve essere nuovamente controllato; il paziente deve essere inoltre monitorato molto strettamente per quanto riguarda i sintomi clinici.

In genere il trattamento del carcinoma prostatico ormone-dipendente avanzato con LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto è una terapia a lungo termine.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri analoghi del LHRH.

Ormono-indipendenza del carcinoma confermata.

LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto è controindicato nelle donne e nei pazienti pediatrici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti con ipertensione devono essere attentamente monitorati.

Esiste un rischio aumentato di depressione (che può essere grave) nei pazienti in trattamento con agonisti del LHRH (agonisti dell'ormone rilasciante gonadotropina), come leuprorelina. I pazienti devono essere informati di questo rischio e devono essere trattati adeguatamente, se insorgono sintomi.

Sono state osservate reazioni allergiche e anafilattiche. Queste includono sia reazioni locali al sito di iniezione sia sintomi sistemici.

Sono stati segnalati casi di crisi convulsive nei rapporti post commercializzazione in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato con o senza storia clinica di epilessia, convulsioni o fattori predisponenti.

In seguito a castrazione chirurgica leuprorelina non causa alcuna ulteriore riduzione della concentrazione di testosterone.

In considerazione dell'aumento a breve termine della concentrazione sierica di testosterone all'inizio del trattamento, che può temporaneamente intensificare alcuni sintomi della malattia, i pazienti che presentano un rischio di complicanze neurologiche, metastasi spinale e ostruzione delle vie urinarie devono essere costantemente monitorati durante le prime settimane di trattamento, per quanto possibile come pazienti ospedalizzati.

Per la fase iniziale del trattamento deve essere considerata la somministrazione aggiuntiva di un opportuno antiandrogeno, al fine di attenuare il possibile postumo dell'aumento iniziale di testosterone e il peggioramento dei sintomi clinici.

Il successo terapeutico deve essere regolarmente monitorato (soprattutto se vi è evidenza di progressione nonostante un trattamento adeguato) per mezzo di esami clinici (esplorazione digitale rettale della prostata, ecografia, scintigrafia scheletrica, tomografia computerizzata) e controllando le fosfatasi e/o l'antigene prostatico specifico (PSA) e la concentrazione sierica di testosterone.

L'ipogonadismo che si verifica con il trattamento a lungo termine con gli analoghi del LHRH e/o con l'orchietomia può provocare osteoporosi, con un aumento del rischio di fratture, essendo lo sviluppo di osteoporosi più marcato in seguito a orchietomia, con un aumento dei livelli di cortisolo, rispetto a dopo la somministrazione di analoghi del LHRH. Nei pazienti ad alto rischio la somministrazione aggiuntiva di un bisfosfonato può prevenire la demineralizzazione ossea.

In alcuni pazienti in trattamento con analoghi LHRH è stata riportata un'alterazione della tolleranza al glucosio. In corso di trattamento con LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto i diabetici devono essere monitorati molto attentamente.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc. (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto è destinato esclusivamente ai pazienti di sesso maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Anche quando viene utilizzato in modo appropriato questo medicinale può alterare la reattività a tal punto da compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Questo è dovuto all'affaticamento che si verifica in alcuni pazienti, in particolare all'inizio del trattamento, il quale può anche essere causato dalla malattia tumorale sottostante. Questo vale in misura ancora maggiore quando il farmaco viene usato in combinazione con bevande alcoliche.

4.8 Effetti indesiderati

Inizialmente si verifica di norma un aumento a breve termine della concentrazione sierica di testosterone, che può aggravare temporaneamente alcuni dei sintomi della malattia (dolore osseo o aumento del dolore osseo, ostruzione del tratto urinario e sue conseguenze, compressione del midollo spinale, debolezza muscolare

nelle gambe, edema linfatico). Questo aumento dei sintomi in genere regredisce spontaneamente senza che LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto debba essere interrotto.

Possono verificarsi effetti indesiderati a causa della sospensione degli ormoni sessuali.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati in base alla classe sistemico-organica e alla frequenza secondo la convenzione MedDRA:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	da $\geq 1/100$ a $<1/10$
Non comune:	da $\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro:	da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$
Molto raro:	$<1/10.000$
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			reazioni allergiche generali (febbre, prurito, eosinofilia, eruzione rash cutaneo)	reazioni anafilattiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito		alterazioni dello stato metabolico diabetico (aumento o diminuzione dei livelli di glucosio nel sangue)		
Disturbi psichiatrici		alterazioni dell'umore, depressione, disturbi del sonno				
Patologie del sistema nervoso		cefalea, parestesia		vertigini, disgeusia transitoria	Come per altri medicinali della medesima classe di	Convulsioni

					principio attivo, ci sono state delle segnalazioni di casi molto rari di apoplezia pituitaria conseguente alla somministrazione iniziale di leuprorelina nei pazienti con adenoma ipofisario	
Patologie cardiache						Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	vampate di calore			alterazioni della pressione sanguigna (ipertensione o ipotensione), trombosi		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				embolia polmonare		Malattia polmonare interstiziale
Patologie gastrointestinali		nausea/vomito	diarrea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				secchezza della cute o delle mucose, sudorazione notturna		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore osseo	dolore articolare e/o mal di schiena, miastenia,				Demineralizzazione ossea (vedere paragrafo 4.4)
Patologie		nicturia, disuria,	ritenzione			

renali e urinarie		pollachiuria	urinaria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	riduzione (o perdita) del libido e della potenza sessuale, riduzione delle dimensioni dei testicoli	ginecomastia	dolore ai testicoli			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	aumento della sudorazione; reazioni nel sito di iniezione, ad esempio arrossamento, dolore, edema, prurito, che di solito regrediscono anche se si continua il trattamento	affaticamento, edema periferico,				
Esami diagnostici	Aumento di peso	Perdita di peso, Aumento dei livelli di LDH, transaminasi (ALT, AST), gamma-GT e fosfatasi alcalina, che può anche essere una manifestazione di una patologia latente.				

Ci sono state segnalazioni post-marketing di polmonite interstiziale, principalmente in Giappone.

Note speciali

La risposta alla terapia con LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto può essere monitorata misurando le concentrazioni sieriche di testosterone, fosfatasi acida e PSA (antigene prostatico specifico). I livelli di testosterone dapprima aumentano, all'inizio della terapia, ma poi diminuiscono nell'arco di 2 settimane. Dopo 2-4 settimane le concentrazioni di testosterone raggiunte sono paragonabili a quelle osservate dopo orchietomia bilaterale e si mantengono quindi costanti per tutto il periodo di trattamento.

Nella fase iniziale del trattamento può verificarsi un aumento transitorio dei livelli di fosfatasi acida. Di solito, dopo qualche settimana si raggiungono livelli normali o prossimi alla norma.

In alcuni casi rari si sono verificati degli ascessi nel sito di iniezione. In un caso di iniezione è stato osservato un assorbimento inadeguato della leuprorelina dalla formulazione depot, pertanto i livelli di testosterone devono essere monitorati in tali casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Fino a oggi non sono stati osservati sintomi di intossicazione.

Anche quando sono state somministrate dosi fino a 20 mg di leuprorelina acetato al giorno per 2 anni, come è avvenuto nei primi studi clinici, non è stato riscontrato alcun altro (nuovo) effetto indesiderato diverso da quelli osservati dopo la somministrazione di 1 mg al giorno o di 11,25 mg ogni tre mesi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni e agenti correlati; analoghi dell'ormone che rilascia gonadotropina -
Codice ATC: L02AE02.

Leuprorelina acetato, il principio attivo di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto, è un analogo sintetico del "fattore rilasciante" ipotalamico naturale LHRH, che controlla il rilascio degli ormoni gonadotropici LH (ormone luteinizzante) ed FSH (ormone follicolo-stimolante) dal lobo anteriore della ghiandola pituitaria. A loro volta questi ormoni stimolano la sintesi degli steroidi gonadici.

A differenza dell'LHRH fisiologico, che viene rilasciato dall'ipotalamo in modo pulsatile, leuprorelina acetato (noto anche come LHRH agonista) blocca i recettori LHRH della ghiandola pituitaria in modo continuo durante la terapia a lungo termine e dopo che la stimolazione iniziale a breve termine provoca la loro "down regulation". Di conseguenza si verifica una soppressione ipofisaria reversibile del rilascio di gonadotropina, con una successiva diminuzione delle concentrazioni di testosterone.

La concentrazione di testosterone viene diminuita e questo a sua volta influenza la crescita del tessuto prostatico carcinomatoso, il quale viene normalmente stimolato dal diidrotestosterone prodotto dalla riduzione di testosterone nelle cellule prostatiche.

La somministrazione continua di leuprorelina acetato provoca una diminuzione del numero e/o della sensibilità (la cosiddetta "down regulation") dei recettori nella ghiandola pituitaria e, di conseguenza, una diminuzione delle concentrazioni di LH, FSH e DHT. Nel corso del processo il livello di testosterone si riduce al livello di castrazione.

Negli studi sugli animali sono stati anche dimostrati un effetto anti-androgeno e un'inibizione della crescita dei carcinomi prostatici.

Secondo studi preclinici e clinici, il trattamento mensile con leuprorelina acetato inibisce il rilascio di gonadotropina dopo la stimolazione iniziale.

Nell'uomo la somministrazione sottocutanea di leuprorelina acetato determina un aumento iniziale di LH (ormone luteinizzante) e di FSH (ormone follicolo-stimolante), caratterizzato da un incremento transitorio delle concentrazioni di testosterone e di diidrotestosterone.

Poiché in casi isolati nel corso delle prime 3 settimane è stato osservato un peggioramento sintomatico a breve termine della malattia, negli uomini con carcinoma prostatico deve essere presa in considerazione la somministrazione adiuvante di antiandrogeni.

Al contrario, la terapia a lungo termine con leuprorelina acetato provoca una diminuzione delle concentrazioni di LH e FSH in tutti i pazienti; negli uomini si raggiungono concentrazioni degli androgeni simili a quelle che fanno seguito alla orchietomia bilaterale. Queste alterazioni si evidenziano in genere 2-3 settimane dopo l'inizio della terapia e si mantengono per tutto il periodo di trattamento. Per questa ragione, la sensibilità ormonale del carcinoma prostatico e il possibile valore terapeutico dell'orchietomia possono essere investigati anche con leuprorelina acetato. Se necessario, l'orchietomia può essere sostituita dalla somministrazione mensile di leuprorelina acetato. Finora, con la somministrazione continua di leuprorelina acetato per 5 anni, è stato possibile mantenere livelli di testosterone da castrazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo l'iniezione dell'impianto biodegradabile di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto il principio attivo, leuprorelina acetato, viene continuamente liberato dal polimero dell'acido lattico nel corso di un periodo massimo di 182 giorni (26 settimane). Il polimero viene assorbito in modo analogo ai materiali di sutura chirurgica.

Entro 2 ore dalla somministrazione di una singola dose sottocutanea di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto, sono stati misurati livelli sierici di picco di leuprorelina pari a 5216 pg/ml (5,2 ng/ml).

Nel corso dei 3 mesi di trattamento con LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto l'AUC è stata pari a 32,4 ng/ml*d.

Fino a 182 giorni (26 settimane) dopo la somministrazione sono presenti livelli sierici rilevabili.

Negli uomini il volume di distribuzione di leuprorelina è 36 l; la clearance totale è 139,6 ml/min.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica i livelli di leuprorelina sono stati nel range di quelli osservati nei pazienti con fegato o reni sani. In alcuni pazienti con insufficienza renale cronica sono stati misurati livelli sierici di leuprorelina più elevati. Questa osservazione non sembra tuttavia rivestire alcuna rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici condotti su leuprorelina acetato hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi, che erano comunque stati previsti sulla base delle proprietà farmacologiche note di leuprorelina.

Carcinogenesi

Nei ratti in seguito a iniezione sottocutanea di dosi di 0,6-4 mg/kg/giorno per 12 e 24 mesi è stato osservato un incremento dose-dipendente di adenomi ipofisari. Tale effetto non è stato osservato nei topi nel corso di 24 mesi.

Mutagenesi

Studi *in vitro* e *in vivo* su leuprorelina acetato per l'identificazione di mutazioni genetiche e cromosomiche non hanno fornito alcuna prova di un possibile potenziale mutageno.

Tossicità riproduttiva

Nel corso di studi sulla tossicità riproduttiva nei conigli sono stati osservati aumento della mortalità fetale e riduzione del peso fetale. Gli effetti sulla mortalità fetale sono conseguenze previste dell'effetto farmacodinamico di questa sostanza.

Tolleranza locale

Studi non clinici condotti su cani e conigli hanno rivelato una buona tolleranza locale di LEPTOPROL 5 mg/3 mesi impianto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido polilattico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita in policarbonato con stantuffo in copolimero di acrilonitril-butadien-stirene e ago, sigillata in una busta di lamina composita in polietilene tereftalato/alluminio/PE.

Dimensioni delle confezioni: 1 x 1 impianto con 5 mg leuprorelina (come acetato)
 2 x 1 impianto con 5 mg leuprorelina (come acetato)
 3 x 1 impianto con 5 mg leuprorelina (come acetato)
 5 x 1 impianto con 5 mg leuprorelina (come acetato)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n: 039814052 - "5 MG IMPIANTO" 1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO
AIC n.:039814064 - "5 MG IMPIANTO" 2X1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO
AIC n.:039814076 - "5 MG IMPIANTO" 3X1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO
AIC n.:039814088 - "5 MG IMPIANTO" 5X1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2011
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun impianto contiene 3,6 mg di leuprorelina (come leuprorelina acetato).

Per la lista completa degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Impianto.

Stick cilindrico di colore da bianco a giallognolo (lunghezza 10 mm) in una siringa pre-riempita.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento palliativo dei pazienti con carcinoma della prostata ormone-dipendente in stadio avanzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'indicazione per il trattamento ed il monitoraggio della terapia a lungo termine devono essere stabiliti da medici esperti nella terapia del tumore.

Il dosaggio raccomandato è una singola dose di leuprorelina 3,6 mg una volta al mese.

Dopo la seconda somministrazione, in casi eccezionali l'uso del medicinale può essere postposto fino a un massimo di 2 settimane senza compromettere, nella maggior parte dei pazienti, l'effetto terapeutico (vedere il paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Nei pazienti con compromissione renale o epatica, o nelle persone anziane, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto è controindicato nei bambini e negli adolescenti, vedere il paragrafo 4.3.

Modo di somministrazione

LEPTOPTOL 3,6 mg/1 mese impianto deve essere preparato e somministrato solo da operatori sanitari che hanno familiarità con queste procedure.

Va iniettato un impianto per via sottocutanea nella parete addominale anteriore.

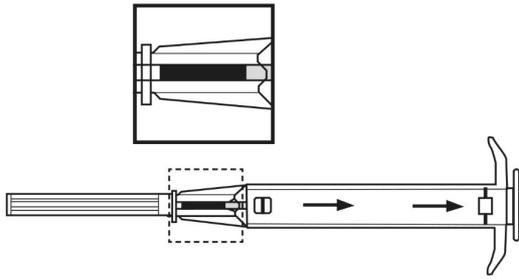
Prima dell'iniezione è possibile usare un anestetico locale.

Si raccomanda di iniziare la somministrazione di un anti-androgeno come terapia aggiuntiva circa 5 giorni prima di iniziare LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto (vedere il paragrafo 4.4).

Istruzioni per l'uso:

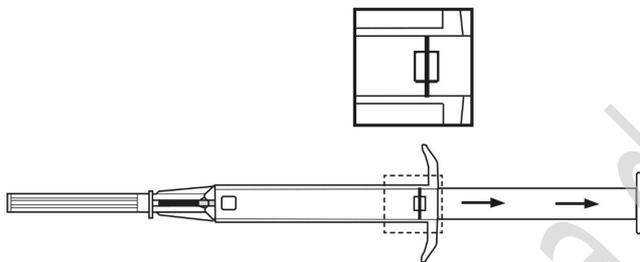
Leggere attentamente le istruzioni, poiché l'applicatore fornito con questo medicinale potrebbe essere diverso dagli altri che ha usato.

1. Disinfettare il sito di iniezione sulla parete addominale anteriore, sotto la linea dell'ombelico.
2. Togliere l'applicatore dalla busta sterile e verificare che l'impianto sia visibile nel suo alloggiamento (vedere l'area inquadrata). Per una verifica, osservare l'applicatore contro luce o agitarlo delicatamente.



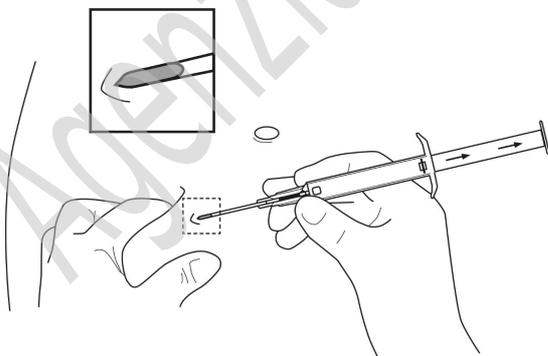
- 5 Tirare lo stantuffo dell'applicatore **completamente indietro fino a che non vede la linea completa nella seconda finestra.**

Nota bene: lo stantuffo può essere spinto in avanti per iniettare l'impianto solo se in precedenza è stato **tirato completamente indietro nella posizione di fermo!**



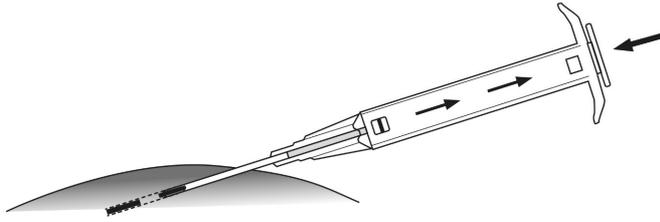
- 6 Rimuovere il cappuccio protettivo dall'ago.

5. Tenere il corpo dell'applicatore con una mano. Con l'altra mano pizzicare la pelle della parete addominale anteriore del paziente, sotto la linea dell'ombelico. Vedere illustrazione. Con l'**apertura dell'ago orientata verso l'alto, inserire l'intero ago.** Fatelo con una leggera angolazione, tenendolo quasi parallelo alla pelle, nel tessuto sottocutaneo.



6.**Tirare** con cautela l'applicatore **all'indietro di circa 1 cm.** Questo crea il canale di inserimento per l'impianto.

7.Iniettare l'impianto nel canale di inserimento, spingendo **completamente** lo stantuffo in avanti fino a quando non scatta in posizione e **si sente un clic.**



8. Estrarre l'ago. Per assicurarsi che l'impianto sia stato inserito correttamente, controllare che all'estremità dell'ago sia visibile il terminale dello stantuffo (bianco).



Sia il valore di PSA sia i livelli sierici totali di testosterone devono essere determinati all'inizio del trattamento e dopo 3 mesi di utilizzo di LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto. Il carcinoma prostatico è androgeno-sensibile quando le concentrazioni di testosterone sono a livello di castrazione ($\leq 0,5$ ng/ml) dopo 3 mesi e il valore di PSA è diminuito. Un precoce marcato calo del valore di PSA (circa l'80% del valore basale) può essere considerato un buon indicatore prognostico di una risposta a lungo termine alla soppressione degli androgeni. È pertanto indicata una terapia ormonale ablativa (per esempio con LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto).

Quando il valore di PSA rimane invariato o aumenta nei pazienti con soppressione del testosterone, il carcinoma prostatico è androgeno-insensibile. In tali casi il proseguimento della terapia ormonale ablativa non è idoneo.

Tuttavia, se il paziente ha mostrato una risposta clinica (per esempio un miglioramento dei sintomi dolore e disuria, una riduzione della dimensione prostatica) il risultato deve essere considerato un falso negativo. In questi rari casi la somministrazione di LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto deve essere continuata per altri 3 mesi e il valore di PSA deve essere nuovamente controllato; il paziente deve essere inoltre monitorato molto strettamente per quanto riguarda i sintomi clinici.

In genere il trattamento del carcinoma prostatico ormonone-dipendente avanzato con LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto è una terapia a lungo termine.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri analoghi del LHRH.

Ormono-indipendenza del carcinoma confermata.

LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto è controindicato nelle donne e nei pazienti pediatrici.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

I pazienti con ipertensione devono essere attentamente monitorati.

Esiste un rischio aumentato di depressione (che può essere grave) nei pazienti in trattamento con agonisti del LHRH (agonisti dell'ormone rilasciante gonadotropina), come leuprorelina. I pazienti devono essere informati di questo rischio e devono essere trattati adeguatamente, se insorgono sintomi.

Sono state osservate reazioni allergiche e anafilattiche. Queste includono sia reazioni locali al sito di iniezione sia sintomi sistemici.

Sono stati segnalati casi di crisi convulsive nei rapporti post-commercializzazione in pazienti in trattamento con leuprorelina acetato con o senza storia clinica di epilessia, convulsioni o fattori predisponenti.

In seguito a castrazione chirurgica leuprorelina non causa alcuna ulteriore riduzione della concentrazione di testosterone.

In considerazione dell'aumento a breve termine della concentrazione sierica di testosterone all'inizio del trattamento, che può temporaneamente intensificare alcuni sintomi della malattia, i pazienti che presentano un rischio di complicanze neurologiche, metastasi spinale e ostruzione delle vie urinarie devono essere costantemente monitorati durante le prime settimane di trattamento, per quanto possibile come pazienti ospedalizzati.

Per la fase iniziale del trattamento deve essere considerata la somministrazione aggiuntiva di un opportuno antiandrogeno, al fine di attenuare il possibile postumo dell'aumento iniziale di testosterone e il peggioramento dei sintomi clinici.

Il successo terapeutico deve essere regolarmente monitorato (soprattutto se vi è evidenza di progressione nonostante un trattamento adeguato) per mezzo di esami clinici (esplorazione digitale rettale della prostata, ecografia, scintigrafia scheletrica, tomografia computerizzata) e controllando le fosfatasi e/o l'antigene prostatico specifico (PSA) e la concentrazione sierica di testosterone.

L'ipogonadismo che si verifica con il trattamento a lungo termine con gli analoghi del LHRH e/o con l'orchietomia può provocare osteoporosi, con un aumento del rischio di fratture, essendo lo sviluppo di osteoporosi più marcato in seguito a orchietomia, con un aumento dei livelli di cortisolo, rispetto alla somministrazione di analoghi del LHRH. Nei pazienti ad alto rischio la somministrazione aggiuntiva di un bisfosfonato può prevenire la demineralizzazione ossea.

In alcuni pazienti in trattamento con analoghi LHRH è stata segnalata un'alterazione della tolleranza al glucosio. In corso di trattamento con LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto i diabetici devono essere monitorati molto attentamente.

La terapia di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT.

Nei pazienti con una storia di prolungamento dell'intervallo QT o con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5), prima di iniziare il trattamento con LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto i medici devono valutare il rapporto rischio-beneficio inclusa la possibilità di Torsioni di punta.

Per chi svolge attività sportiva: l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Poiché il trattamento di deprivazione androgenica può prolungare l'intervallo QT, deve essere attentamente valutato l'uso concomitante di LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o con medicinali in grado di indurre Torsioni di punta come i medicinali antiaritmici di classe IA (ad esempio chinidina, disopiramide) o di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), metadone, moxifloxacina, antipsicotici, ecc. (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso di LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto è destinato esclusivamente ai pazienti di sesso maschile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Anche quando viene utilizzato in modo appropriato questo medicinale può alterare la reattività a tal punto da compromettere la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Questo è dovuto all'affaticamento che si verifica in alcuni pazienti, in particolare all'inizio del trattamento, il quale può anche essere causato dalla malattia tumorale sottostante. Questo vale in misura ancora maggiore quando il farmaco viene usato in combinazione con bevande alcoliche.

4.8 Effetti indesiderati

Inizialmente si verifica di norma un aumento a breve termine della concentrazione sierica di testosterone, che può aggravare temporaneamente alcuni dei sintomi della malattia (dolore osseo o aumento del dolore osseo, ostruzione del tratto urinario e sue conseguenze, compressione del midollo spinale, debolezza muscolare nelle gambe, edema linfatico). Questo aumento dei sintomi in genere regredisce spontaneamente senza che LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto debba essere interrotto.

Possono verificarsi effetti indesiderati a causa della sospensione degli ormoni sessuali.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati in base alla classe sistemico-organica e alla frequenza secondo la convenzione MedDRA:

Molto comune:	$\geq 1/10$
Comune:	da $\geq 1/100$ a $<1/10$
Non comune:	da $\geq 1/1000$ a $<1/100$
Raro:	da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$
Molto raro:	$<1/10.000$
Non nota:	la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario					reazioni allergiche generali (febbre, eruzione cutanea, prurito, eosinofilia) reazioni anafilattiche	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		aumento dell'appetito	diminuzione dell'appetito, alterazioni del diabete (aumento o diminuzione dei livelli di glucosio nel sangue),			
Disturbi psichiatrici		disturbi del sonno, alterazioni dell'umore, depressione				
Patologie del sistema nervoso		parestesia	Capogiri, cefalea		disgeusia transitoria, come con altri medicinali di questa classe, sono stati segnalati casi molto rari di apoplezia pituitaria dopo somministrazione iniziale nei pazienti con adenoma pituitario	Convulsioni
Patologie cardiache						Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Patologie vascolari	vampate di calore, con attacchi di sudorazione		alterazioni della pressione sanguigna (ipertensione o ipotensione)	trombosi		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			difficoltà di respirazione	embolia polmonare		Malattia polmonare interstiziale

e						
---	--	--	--	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali			diarrea		nausea/vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			alopecia, secchezza della cute e delle mucose, sudorazione notturna			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	dolore osseo				dolore articolare e/o mal di schiena e disagio muscolare	Demineralizzazione ossea
Patologie renali e urinarie		nicturia, disuria, pollachiuria	ritenzione urinaria			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	riduzione della libido e della potenza sessuale		riduzione delle dimensioni dei testicoli, dolore ai testicoli, ginecomastia			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	aumento della sudorazione				edema, stanchezza; reazioni cutanee locali, come ad esempio arrossamento o indurimento al sito di iniezione, che di solito regrediscono anche se si continua il trattamento	in casi isolati è apparso un ascesso nel sito di iniezione
Esami diagnostici			Aumento di peso, perdita di peso aumento di enzimi quali lattato deidrogenasi (LDH), fosfatasi alcalina (AP) o			

			transaminasi, come ALT (SGPT), AST (SGOT) o γ - GT			
--	--	--	---	--	--	--

Ci sono state segnalazioni post-marketing di polmonite interstiziale, principalmente in Giappone.

Si è verificato un caso isolato di trombosi dell'arteria retinica centrale.

Note speciali

La risposta alla terapia con LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto può essere monitorata misurando le concentrazioni sieriche di testosterone, fosfatasi acida e PSA (antigene prostatico specifico). I livelli di testosterone dapprima aumentano, all'inizio della terapia, ma poi diminuiscono nell'arco di 2 settimane. Dopo 2-4 settimane le concentrazioni di testosterone raggiunte sono paragonabili a quelle osservate dopo orchietomia bilaterale e si mantengono quindi costanti per tutto il periodo di trattamento.

Nella fase iniziale del trattamento può verificarsi un aumento transitorio dei livelli di fosfatasi acida. Di solito dopo qualche settimana si raggiungono livelli normali o prossimi alla norma.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Fino a oggi non sono stati osservati sintomi di intossicazione.

Anche quando sono state somministrate dosi fino a 20 mg di leuprorelina acetato al giorno per 2 anni, come è avvenuto nei primi studi clinici, non è stato riscontrato alcun altro (nuovo) effetto indesiderato diverso da quelli osservati dopo la somministrazione di 1 mg al giorno o di 3,75 mg al mese.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni e agenti correlati; analoghi dell'ormone che rilascia gonadotropina
Codice ATC: L02AE02.

Leuprorelina acetato, il principio attivo di LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto, è un analogo sintetico del "fattore rilasciante" ipotalamico naturale LHRH, che controlla il rilascio degli ormoni gonadotropici LH (ormone luteinizzante) ed FSH (ormone follicolo-stimolante) dal lobo anteriore della ghiandola pituitaria. A loro volta questi ormoni stimolano la sintesi degli steroidi gonadici.

A differenza dell'LHRH fisiologico, che viene rilasciato dall'ipotalamo in modo pulsatile, leuporelina acetato (noto anche come LHRH agonista) blocca i recettori LHRH della ghiandola pituitaria in modo continuo durante la terapia a lungo termine e dopo che la stimolazione iniziale a breve termine provoca la loro "down regulation". Di conseguenza si verifica una soppressione ipofisaria reversibile del rilascio di gonadotropina, con una successiva diminuzione delle concentrazioni di testosterone.

La concentrazione di testosterone viene diminuita e questo a sua volta influenza la crescita del tessuto prostatico carcinomatoso, il quale viene normalmente stimolato dal diidrotestosterone prodotto dalla riduzione di testosterone nelle cellule prostatiche.

La somministrazione continua di leuporelina acetato provoca una diminuzione del numero e/o della sensibilità (la cosiddetta "down regulation") dei recettori nella ghiandola pituitaria e, di conseguenza, una diminuzione delle concentrazioni di LH, FSH e DHT. Nel corso del processo il livello di testosterone si riduce al livello di castrazione.

I livelli di testosterone non aumenteranno di nuovo a concentrazioni al di fuori della gamma di castrazione fino ai giorni 70 e 77 successivi alla prima somministrazione.

Negli studi sugli animali sono stati anche dimostrati un effetto anti-androgeno e un'inibizione della crescita dei carcinomi prostatici.

Secondo studi preclinici e clinici, il trattamento mensile con leuporelina acetato inibisce il rilascio di gonadotropina dopo la stimolazione iniziale.

Nell'uomo la somministrazione sottocutanea di leuporelina acetato determina un aumento iniziale di LH (ormone luteinizzante) e di FSH (ormone follicolo-stimolante), caratterizzato da un incremento transitorio delle concentrazioni di testosterone e di diidrotestosterone.

Poiché in casi isolati nel corso delle prime 3 settimane è stato osservato un peggioramento sintomatico a breve termine della malattia, negli uomini con carcinoma prostatico deve essere presa in considerazione la somministrazione adiuvante di anti-androgeni.

Al contrario, la terapia a lungo termine con leuporelina acetato provoca una diminuzione delle concentrazioni di LH e FSH in tutti i pazienti; negli uomini si raggiungono concentrazioni degli androgeni simili a quelle che fanno seguito alla orchietomia bilaterale. Queste alterazioni si evidenziano in genere 2-3 settimane dopo l'inizio della terapia e si mantengono per tutto il periodo di trattamento. Per questa ragione, la sensibilità ormonale del carcinoma prostatico e il possibile valore terapeutico dell'orchietomia possono essere investigati anche con leuporelina acetato. Se necessario, l'orchietomia può essere sostituita dalla somministrazione mensile di leuporelina acetato. Finora, con la somministrazione continua di leuporelina acetato per 5 anni, è stato possibile mantenere livelli di testosterone da castrazione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito all'iniezione dell'impianto, leuporelina acetato (il principio attivo) viene continuamente liberata dal polimero (consistente in acido glicolico e acido lattico nelle proporzioni di 1:1) nel corso di un periodo massimo di 1 mese. Il polimero viene assorbito in modo analogo ai materiali di sutura chirurgica.

Entro un'ora sono stati misurati livelli sierici pari a 676 pg/ml. Nel siero sono presenti livelli rilevabili di leuporelina per oltre 1 mese. Dopo due iniezioni di LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto praticate a

distanza di 28 giorni, sono presenti livelli rilevabili di leuprorelina per un massimo di 67 giorni dopo la somministrazione iniziale.

Negli uomini il volume di distribuzione di leuprorelina è 36 l; la clearance totale è 139,6 ml/min.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale sono stati misurati in alcuni casi livelli più elevati di leuprorelina. Al contrario, sono stati misurati livelli più bassi nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica. Questa osservazione non sembra tuttavia rivestire alcuna rilevanza clinica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici condotti su leuprorelina acetato hanno mostrato effetti sugli organi riproduttivi, che erano comunque stati previsti sulla base delle proprietà farmacologiche note di leuprorelina.

Carcinogenesi

Nei ratti in seguito a iniezione sottocutanea di dosi di 0,6-4 mg/kg/giorno per 12 e 24 mesi è stato osservato un incremento dose-dipendente di adenomi ipofisari. Tale effetto non è stato osservato nei topi nel corso di 24 mesi.

Mutagenesi

Studi *in vitro* e *in vivo* con leuprorelina acetato per l'identificazione di mutazioni genetiche e cromosomiche non hanno fornito alcuna prova di un possibile potenziale mutageno.

Tossicità riproduttiva

Nel corso di studi sulla tossicità riproduttiva condotti nei conigli sono stati osservati aumento della mortalità fetale e riduzione del peso fetale. Gli effetti sulla mortalità fetale sono conseguenze previste dell'effetto farmacodinamico di questa sostanza.

Tolleranza locale

Studi non clinici condotti su cani e conigli hanno rivelato una buona tolleranza locale di LEPTOPROL 3,6 mg/1 mese impianto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido poli(lattico-co-glicolico) 1:1

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa pre-riempita in policarbonato con stantuffo in copolimero di *acrilonitril-butadien-stirene* e ago, sigillata in una bustina di lamina composita in polietilene tereftalato/alluminio/PE. La busta contiene anche un essiccante a base di silicato di sodio e alluminio.

Dimensioni delle confezioni: 1 x 1 impianto con 3,6 mg leuprorelina (come acetato)
2 x 1 impianto con 3,6 mg leuprorelina (come acetato)
3 x 1 impianto con 3,6 mg leuprorelina (come acetato)
5 x 1 impianto con 3,6 mg leuprorelina (come acetato)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1
21040 Origgio (VA)
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n.:039814013 - "3,6 MG IMPIANTO" 1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO
AIC n.:039814025 - "3,6 MG IMPIANTO" 2 X 1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO
AIC n.:039814037 - "3,6 MG IMPIANTO" 3 X 1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO
AIC n.:039814049 - "3,6 MG IMPIANTO" 5 X 1 IMPIANTO IN SIRINGA PRERIEMPITA CON AGO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Aprile 2011

Data del rinnovo più recente: 19 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO