

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ:

ELITYRAN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά:

Κάθε φιαλίδιο ή προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 11.25mg Leuprorelin acetate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα
(για τριμηνιαία χορήγηση).

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις:

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Το ELITYRAN Depot 11.25mg ενδείκνυται στην παρηγορική θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του προστάτου. Προσφέρει εναλλακτική θεραπεία του καρκίνου του προστάτου, είτε όταν αντενδείκνυται η αφαίρεση των όρχεων ή η χορήγηση οιστρογόνων είτε όταν αυτές δεν γίνονται δεκτές από τον ασθενή. Στις κλινικές μελέτες η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Leuprorelin acetate 11,25 mg είναι συγκρίσιμη με αυτές που παρέχει η ημερήσια υποδόρια χορήγηση.

ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Το ELITYRAN Depot 11.25mg ενδείκνυται στη θεραπεία των λειομυωμάτων της μήτρας προεμμηνοπαυσιακών ασθενών για θεραπεία διάρκειας 6 μηνών, εφόσον στους 3 μήνες η επανεξέταση δικαιολογεί τη συνέχιση της θεραπείας.

Η θεραπεία μπορεί είτε να προηγηθεί μιας ινομυωματεκτομής ή υστερεκτομής, είτε να δοθεί για ανακούφιση των συμπτωμάτων κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο σε γυναίκες που δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν.

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ

Το ELITYRAN Depot 11.25mg ενδείκνυται στη θεραπεία της ενδομητρίωσης και για περίοδο διάρκειας μέχρι 6 μηνών, εφόσον στους 3 μήνες η επανεξέταση δικαιολογεί τη συνέχιση της θεραπείας.

Η θεραπεία μπορεί να δοθεί ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματικά με τη χειρουργική αντιμετώπιση.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το ELITYRAN Depot 11.25 mg ενδείκνυται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε προ- και περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες ενδείκνυται ορμονοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ELITYRAN Depot 11.25mg χορηγείται υπό ιατρική παρακολούθηση. Η συνιστώμενη δόση (οξική λευπρορελίνη για εναιώρημα depot) είναι 11.25mg **κάθε 3 μήνες**.

Λόγω των διαφορετικών χαρακτηριστικών απελευθέρωσης, μία κλασματική δόση που είναι μέρος αυτής της τριμηνιαίας περιεκτικότητας δεν ισοδυναμεί με μία δόση της μηνιαίας περιεκτικότητας. Για το λόγο αυτό δεν πρέπει να χορηγείται τμηματικά.

Τα λυοφιλοποιημένα μικροσφαίρια της περιεκτικότητας αυτής, αφού ανασυσταθούν θα πρέπει να χορηθούν με εφάπαξ υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση κάθε τρεις μήνες (βλ. παράγραφο 6.6. Οδηγίες χρήσης).

4.3 Αντενδείξεις

Το ELITYRAN Depot 11.25mg αντενδείκνυται :

- Σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην οξική λευπρορελίνη, σε παρεμφερή εννεαπεπτίδια ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αναφυλαξίας.
- Κατά την κύηση ή όταν υφίσταται πιθανότητα εγκυμοσύνης.
- Σε ασθενείς με αδιάγνωστη κολπική αιμορραγία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση

Προειδοποιήσεις

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Μεμονωμένες περιπτώσεις επιδείνωσης των συμπτωμάτων κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας έχουν αναφερθεί με τα ανάλογα της ορμόνης LH-RH. Μικρός αριθμός ασθενών μπορεί να παρουσιάσει παροδική αύξηση των οστικών πόνων, που μπορεί να αντιμετωπισθούν συμπτωματικά. Η επιδείνωση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με μεταστάσεις στη σπονδυλική στήλη ενδέχεται να προκαλέσει μέχρι και παράλυση με ή χωρίς θανατηφόρες επιπλοκές. Στους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο ο γιατρός μπορεί να προτιμήσει την ημερήσια έγχυση οξικής λευπρορελίνης στις δύο πρώτες εβδομάδες θεραπείας προκειμένου να διευκολυνθεί η διακοπή της θεραπείας αν κρίνεται απαραίτητο.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Κατά την πρώιμη φάση της θεραπείας, οι ορμόνες του φύλου εμφανίζουν μία παροδική αύξηση λόγω του τρόπου δράσεως του φαρμάκου. Κατά συνέπεια, μπορεί να παρατηρηθεί κατά τις πρώτες μέρες θεραπείας παροδική επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων που υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας και χορήγηση κατάλληλων δόσεων. Ωστόσο, μετά από συνεχή θεραπεία για την αντιμετώπιση υποβλενογονικών ινομυωμάτων της μήτρας με το ELITYRAN Depot 3.75mg, υπήρξαν αναφορές σοβαρής κολπικής αιμορραγίας για τις οποίες απαιτήθηκε ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση.

Η ασφαλής χρήση της οξικής λευπρορελίνης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί κλινικά. Ως εκ τούτου, πριν την έναρξη της θεραπείας με οξική λευπρορελίνη, θα πρέπει να αποκλεισθεί η πιθανότητα κύησης. Η οξική λευπρορελίνη δεν είναι αντισυλληπτικό. Εάν απαιτούνται μέτρα αντισύλληψης, τότε θα πρέπει να

χρησιμοποιηθεί μία μη ορμονική μέθοδος.

Προφυλάξεις

ΟΣΤΙΚΗ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ

Κατά τη διάρκεια της υποοιστρογονικής αγωγής, μπορεί να παρατηρηθούν αλλοιώσεις στην οστική πυκνότητα. Η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Ασθενείς με μεταστατικές αλλοιώσεις στη σπονδυλική στήλη ή/και με απόφραξη των ουροφόρων οδών, πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Η ανταπόκριση στην οξική λευπρορελίνη αξιολογείται με τη μέτρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης, όξινης προστατικής φωσφατάσης και ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA). Στους περισσότερους ασθενείς τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξάνονται κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας και στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας μειώνονται προς τα φυσιολογικά επίπεδα ή ακόμα πιο κάτω. Τα επίπεδα ευνουχισμού επιτυγχάνονται 2 έως 4 εβδομάδες μετά την έναρξη θεραπείας και διατηρούνται σ' αυτά όσο ο ασθενής λαμβάνει μια ενέσιμη δόση. Παροδική αύξηση της όξινης προστατικής φωσφατάσης ή του PSA προκύπτει μερικές φορές στην αρχή της θεραπείας. Όμως, ως την 4η εβδομάδα, τα επίπεδα επανέρχονται συνήθως στις φυσιολογικές τιμές ή γύρω σ' αυτές, σε ασθενείς με ορμονοεξαρτώμενο νεόπλασμα.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Επειδή η μείωση της πυκνότητας των οστών αναμένεται ως επακόλουθο φυσικής εμμηνόπαυσης, είναι δυνατόν επίσης να προκύψει κατά τη φαρμακευτική πρόκληση υποοιστρογονικής καταστάσεως. Κατά τις παρατηρήσεις, η μείωση της πυκνότητας των οστών υπήρξε αναστρέψιμη μετά το τέλος μιας εξάμηνης θεραπείας με οξική λευπρορελίνη. Η μέγιστη διάρκεια θεραπείας για την αντιμετώπιση καλοήθων γυναικολογικών παθήσεων δεν πρέπει να υπερβαίνει τους 6 μήνες, εφόσον στους 3 μήνες η επανεξέταση δικαιολογεί τη συνέχιση της θεραπείας, διότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για μεγαλύτερο διάστημα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με την LeuprorelinAcetate Depot 11.25mg για χορήγηση κάθε τρεις μήνες. Οποσδήποτε όμως, επειδή η LeuprorelinAcetate είναι ένα πεπτίδιο που κυρίως διασπάται από την πεπτιδάση και όχι από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P-450 όπως έχει αναφερθεί σε ειδικές μελέτες, και επειδή το φάρμακο συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό της τάξεως του 46% μόνο, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις.

Φαρμακο/Εργαστηριακές δοκιμασίες αλληλεπίδρασης

Η χορήγηση οξικής λευπρορελίνης σε γυναίκες έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της υπόφυσης-γεννητικού συστήματος. Η φυσιολογική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται

εντός τριών μηνών από τη διακοπή της θεραπείας με ELITYRAN Depot. Ως εκ τούτου, διαγνωστικές εξετάσεις των λειτουργιών της γοναδοτρόπου υπόφυσης και του γεννητικού συστήματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε διάστημα μέχρι τριών μηνών από τη διακοπή της, μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα συμπεράσματα.

4.6 Κύηση και Γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Είναι πιθανό να προκύψει αποβολή όταν το φάρμακο χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Κατά συνέπεια στη θεραπεία της ενδομητρίωσης και των ινομυωμάτων πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μηχανικά μέτρα αντισύλληψης.

Χρήση κατά τη γαλουχία:

Δεν είναι γνωστό εάν η οξική λευπρορελίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Κατά συνέπεια το ELITYRAN Depot 11.25mg δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσα μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Καμμία δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα

4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Γενικά (για όλες τις ενδείξεις)

Όπως με όλα τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις υποφυσιακής αποπληξίας μετά την αρχική χορήγηση σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Στην πλειονότητα των ασθενών, τα επίπεδα τεστοστερόνης παρουσιάζουν αύξηση κατά την πρώτη εβδομάδα θεραπείας για να μειωθούν προς τις φυσιολογικές τιμές ή ακόμα και πιο κάτω στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας.

Η ενδεχόμενη επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας απαιτεί προσοχή στους ασθενείς με μεταστάσεις στη σπονδυλική στήλη ή απόφραξη των ουροφόρων οδών ή με αιματουρία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μια παροδική επιδείνωση μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικές επιπλοκές, όπως π.χ. μία παροδική καταβολή δυνάμεων, παραισθησίες στα κάτω άκρα ή επιδείνωση των συμπτωμάτων από το ουροποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ο Πίνακας 1 συγκεντρώνει τα αποτελέσματα μιας συγκριτικής ανοικτής μελέτης της αποτελεσματικότητας, ασφάλειας και ανοχής της leuprorelin acetate για μηνιαία και τριμηνιαία χορήγηση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι οι ακόλουθες:

Πίνακας 1

ΟΙ ΠΙΟ ΣΥΧΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ*

(Ανάλυση πρόθεσης – προς-θεραπεία)

LEUPRORELIN	ΟΜΑΔΑ	ΟΜΑΔΑ	ΟΜΑΔΑ	ΟΜΑΔΑ
--------------------	--------------	--------------	--------------	--------------

<i>ACETATE DEPOT ΓΙΑ ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ (11.25mg)</i>	<i>ΜΗΝΙΑΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ N=80</i>	<i>ΜΗΝΙΑΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ (%)</i>	<i>ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ N=157</i>	<i>ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ (%)</i>
Γαστρεντερικό σύστημα				
Αύξηση βάρους	20	25.0	41	26.1
Ανορεξία	9	11.3	20	12.7
Ενδοκρινείς αδένες				
Εξάψεις	52	65.0	81	51.6
Ελάττωση libido	42	52.5	87	55.4
Εφιδρώσεις	38	47.5	66	42.0
Ουροποιητικό σύστημα				
Νυκτουρία	43	53.8	88	56.1
Ανικανότητα	41	51.3	84	53.5
Δυσουρία	19	23.8	38	24.2
Πόνοι στους όρχεις	24	30.0	33	21
Λοίμωξη του ουροποιητικού	13	16.3	14	8.9
Αύξηση της PSA	9	11.3	12	7.6
Καλυπτήριο σύστημα				
Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης	8	10.0	22	14
Κνησμός	14	17.5	7	4.5
Μυοσκελετικό σύστημα				
Πόνοι στα οστά	2	27.5	34	21.7
Διάφορα				
Κόπωση	18	22.5	31	19.7
Μυϊκή αδυναμία	17	21.3	23	14.6
* <i>Ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν τουλάχιστον μία φορά σε ποσοστό ασθενών της τάξεως του 10% και στις δύο ομάδες θεραπείας.</i>				

ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες χρησιμοποιήθηκε η μηνιαία περιεκτικότητα της οξικής λευπρορελίνης 3,75 mg σε 166 ασθενείς με ενδομητρίωση και 166 ασθενείς με ινομώματα της μήτρας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό ασθενών $\geq 5\%$ και στους δύο πληθυσμούς και ενδέχεται να σχετίζονται με το φάρμακο σημειώνονται στον ακόλουθο πίνακα:

Πίνακας 2
Ανεπιθύμητες Ενέργειες που αναφέρθηκαν και ενδέχεται να σχετίζονται με το φάρμακο σε ποσοστό ασθενών $\geq 5\%$

Ενδομητρίωση (2 μελέτες)

Ινομώματα (4 μελέτες)

	Leuprorelin Depot 3,75 mg N=166 N (%)	Danazol N=136 N (%)	Placebo N=31 N (%)	Leuprorelin n Depot 3,75mg N=166 N (%)	Placebo N=163 N (%)
Γενικές					
Εξασθένιση	5 (3)	9 (7)	0 (0)	14 (8.4)	8 (4.9)
Γενικευμένο άλγος	31 (19)	22 (16)	1 (3)	14 (8.4)	10 (6.1)
Κεφαλαλγία*	53 (32)	30 (22)	2 (6)	43 (25.9)	29 (17.8)
Καρδιαγγειακό σύστημα					
Εξάψεις/εφιδρώσεις*	139 (84)	77 (57)	9 (29)	121 (72.9)	29 (17.8)
Γαστρεντερικό σύστημα					
Ναυτία/ Έμετος	21 (13)	17 (13)	1 (3)	8 (4.8)	6 (3.7)
Γαστρεντερικές διαταραχές*	11 (7)	8(6)	1 (3)	5 (3.0)	2 (1.2)
Μεταβολικές και διατροφικές Διαταραχές					
Οίδημα	12 (7)	17 (13)	1 (3)	9 (5.4)	2 (1.2)
Αύξηση/Μείωση σωματικού βάρους	22 (13)	36 (26)	0 (0)	5 (3.0)	2 (1.2)
Ενδοκρινικό σύστημα					
Ακμή	17 (10)	27(20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Υπερτρίχωση	2 (1)	9 (7)	1 (3)	1 (0.6)	0 (0)
Μυοσκελετικό σύστημα					
Αρθροπάθεια*	14 (8)	11 (8)	0 (0)	13 (7.8)	5 (3.1)
Μυαλγία*	1 (1)	7 (5)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
Νευρικό Σύστημα					
Μειωμένη libido*	19 (11)	6 (4)	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)
Κατάθλιψη/συναισθηματικ ή αστάθεια*	36 (22)	27 (20)	1 (3)	18 (10.8)	7 (4.3)
Ζάλη	19 (11)	4 (3)	0 (0)	3 (1.8)	6 (3.7)
Νευρικότητα*	8 (5)	11 (8)	0 (0)	8 (4.8)	1 (0.6)
Νευρομυϊκές διαταραχές*	11 (7)	17 (13)	0 (0)	3 (1.8)	0 (0)
Παραισθησία	12 (7)	11 (8)	0 (0)	2 (1.2)	1 (0.6)
Δέρμα και μαλακά μέρια					
Δερματικές αντιδράσεις	17 (10)	20 (15)	1 (3)	5 (3)	2 (1.2)
Ουρογεννητικό σύστημα					
Αλλαγές στο στήθος/ ευαισθησία/άλγος*	10 (6)	12 (9)	0 (0)	3 (1.8)	7 (4.3)
Κολπίτιδα	46 (28)	23 (17)	0 (0)	19 (11.4)	3 (1.8)

*φυσιολογική δράση του φαρμάκου

Στις μελέτες αυτές αναφέρθηκαν συμπτώματα σε ποσοστό <5% των ασθενών που περιλαμβάνουν:

Γενικές: δυσοσμία σώματος, γριπώδες σύνδρομο, αντίδραση στο σημείο ένεσης
Καρδιαγγειακό σύστημα: αίσθημα παλμών, συγκοπή, ταχυκαρδία.

Γαστρεντερικό σύστημα: ξηροστομία, δίψα, διαταραχές της όρεξης.

Ενδοκρινικό σύστημα: δράσεις παρόμοιες ανδρογόνων

Αιματολεμφικό σύστημα: εκχύμωση, λεμφαδενοπάθεια

Νευρικό σύστημα: άγχος, αϋπνία / διαταραχές ύπνου*, παραληρητικές ιδέες*, διαταραχές μνήμης, διαταραχές προσωπικότητας

Αναπνευστικό σύστημα: ρινίτιδα

Δέρμα και μαλακά μόρια: αλωπεκία, διαταραχή τριχώματος, διαταραχή ονύχων

Ειδικές αισθήσεις: επιπεφυκίτιδα, οφθαλμολογικές διαταραχές, διαταραχές γεύσης*

Ουρογεννητικό σύστημα: δυσουρία, γαλουχία*, διαταραχές εμμήνου ρύσης

*φυσιολογική δράση του φαρμάκου

Σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε η μηνιαία περιεκτικότητα της οξικής λευπρορελίνης, ασθενείς με ινομύματα έλαβαν μία μεγαλύτερη δόση (7,5mg) οξικής λευπρορελίνης. Τα φαινόμενα που ενδέχεται να σχετίζονται με το φάρμακο και παρατηρήθηκαν με τη δοσολογία αυτή δεν εμφανίστηκαν σε μικρότερες δόσεις και συμπεριλαμβάνουν γλωσσίτιδα, υπαισθησία, γαλουχία, πυελονεφρίτιδα και διαταραχές των ουροφόρων οδών. Γενικά, παρατηρήθηκε αυξημένο ποσοστό υποοιστρογονικών φαινομένων με τη μεγαλύτερη δόση.

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη σε 20 υγιείς γυναίκες που έλαβαν οξική λευπρορελίνη 11,25 mg για τριμηνιαία χορήγηση, αναφέρθηκαν λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν είχαν προηγουμένως αναφερθεί. Αυτές περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, διέγερση, λαρυγγίτιδα και ωταλγία.

Οστική πυκνότητα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ασθενείς με ενδομητρίωση (6 μήνες θεραπείας) ή ινομύματα (3 μήνες θεραπείας) έλαβαν οξική λευπρορελίνη 3,75 mg. Στις ασθενείς με ενδομητρίωση, η οστική πυκνότητα σπονδύλων όπως μετρήθηκε με τη μέθοδο DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) μειώθηκε κατά μέσο όρο 3,9 % σε 6 μήνες συγκριτικά με τις μετρήσεις προ θεραπείας. Στους ασθενείς αυτούς η μέση οστική πυκνότητα ανερχόταν στο 2% εκείνης προ θεραπείας όταν ελέγχθηκαν στους 6 ή 12 μήνες θεραπείας. Όταν η οξική λευπρορελίνη 3,75mg χορηγήθηκε επί τρίμηνο σε ασθενείς με ινομύματα της μήτρας, η οστική πυκνότητα σπονδύλων όπως εκτιμήθηκε με QDR (ποσοτική ψηφιακή ραδιογραφία) έδειξε μία μέση μείωση 2,7% συγκριτικά με την αρχή της θεραπείας. 6 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας, παρατηρήθηκε μία τάση προς τις φυσιολογικές τιμές.

Εργαστηριακές δοκιμασίες

Ηπατικά ένζυμα

3% των ασθενών με ινομύματα της μήτρας που έλαβαν οξική λευπρορελίνη 3,75mg, είχαν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών μετά από τη θεραπεία τα οποία ήταν τουλάχιστον διπλάσια των επιπέδων προ θεραπείας και πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Καμμία από τις αυξημένες εργαστηριακές τιμές δεν σχετίστηκε με κλινικά συμπτώματα.

Λιπίδια

Τα τριγλυκερίδια αυξήθηκαν άνω του φυσιολογικού ορίου σε ποσοστό 12% των ασθενών με ενδομητρίωση που έλαβαν οξική λευπρορελίνη 3,75mg και 32% των ασθενών που

έλαβαν οξική λευπρορελίνη 11,25mg για τριμηνιαία χορήγηση.

Στις ασθενείς με ενδομητρίωση και ινομώματα των οποίων οι τιμές χοληστερόλης προ θεραπείας ήταν φυσιολογικές, η μέση αλλαγή μετά τη θεραπεία ήταν +16mg/dL έως +17mg/dL στις ασθενείς με ενδομητρίωση και από +11mg/dL έως +29mg/dL στις ασθενείς με ινομώματα. Στις ασθενείς με ενδομητρίωση, οι αυξήσεις συγκριτικά με τις τιμές προ θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,03$).

Δεν ηπύρξε αύξηση της αναλογίας LDL/HDL στις ασθενείς αμφοτέρων των πληθυσμών που έλαβαν οξική λευπρορελίνη 3,75mg.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με αυτή ή άλλες μορφές της οξικής λευπρορελίνης. Επειδή η οξική λευπρορελίνη έχει διάφορες ενδείξεις και επομένως χρησιμοποιείται σε διάφορες κατηγορίες ασθενών, μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν εμφανίζονται σε όλους τους ασθενείς. Για τις περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν έχει εξακριβωθεί η σχέση αιτίας και αιτιατού:

Γενικές: Διόγκωση κοιλίας, εξασθένηση, ρίγη, πυρετός, γενικευμένα άλγη, κεφαλαλγίες, λοίμωξη, φλεγμονή, αντιδράσεις φωτοευαισθησίας, οίδημα (κροταφικό οστού), ίκτερος.

Καρδιαγγειακό σύστημα: Στηθάγχη, βραδυκαρδία, καρδιακή αρρυθμία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ηλεκτροκαρδιογραφικές μεταβολές/ισχαιμία, υπέρταση, υπόταση, φύσημα, έμφραγμα μυοκαρδίου, φλεβίτις, πνευμονική εμβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο, λιποθυμία/στιγμαία απώλεια όρασης ή συνείδησης, ταχυκαρδία, θρόμβωση, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, κισσώδεις φλέβες.

Γαστρεντερικό σύστημα: Δυσκοιλιότητα, διάρροια, ξηροστομία, έλκος δωδεκαδακτύλου, δυσφαγία, γαστρεντερικές αιμορραγίες, γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατική δυσλειτουργία, αύξηση όρεξης, παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες, ναυτία, πεπτικό έλκος, πολύποδας ορθού, δίψα, έμετοι.

Ενδοκρινικό σύστημα: Διαβήτης, διόγκωση του θυρεοειδούς.

Αιματολεμφικό σύστημα: Αναιμία, εκχυμώσεις, λεμφικό οίδημα, αύξηση του χρόνου προθρομβίνης, αύξηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης, μείωση των αιμοπεταλίων, μείωση/αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων.

Μεταβολισμός: Αύξηση ουρίας, αύξηση ασβεστίου, αύξηση κρεατινίνης, αφυδάτωση, οίδημα, υπερλιπιδαιμία, (ολική χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), υπερφωσφαταιμία, υπογλυκαιμία, υποπρωτεϊναιμία, υποκαλιαιμία, αύξηση ουρικού οξέος, χολερυθρίνη αυξημένη.

Μυοσκελετικό σύστημα: Αγκυλωτική σπονδυλοαρθρίτιδα, αρθραλγίες, γενικευμένα άλγη, μυαλγία, πυελική ίνωση, κάταγμα σπονδυλικής στήλης, παράλυση, συμπτώματα τενοντοθηκίτιδας.

Νευρικό σύστημα: Άγχος, ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη, ζάλη, υπαισθησία, αϋπνία, λήθαργος, αύξηση της libido, αίσθημα ζάλης, διαταραχές της μνήμης, διαταραχές της

διάθεσης, νευρικότης, νευρομυϊκές διαταραχές, αιμωδία, παραισθησία, περιφερική νευροπάθεια, διαταραχές του ύπνου.

Αναπνευστικό σύστημα: Βήχας, δύσπνοια, ρινορραγία, αιμόπτυση, φαρυγγίτις, υγρό στον υπεζωκότα, υπεζωκοτική τριβή, πνευμονία, πνευμονική ίνωση, πνευμονική διήθηση, διαταραχές της αναπνοής, παραρρινοκολπική συμφόρηση.

Καλυπτήριο σύστημα: Καρκίνωμα του δέρματος/ώτων, δερματίτις, ξηροδερμία, αύξηση τριχοφυΐας, απώλεια των μαλλιών, σκληρό οζίδιο στο λαιμό, μελάγχρωση, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση, δερματικές βλάβες.

Αισθητήρια όργανα: Οφθαλμολογικές διαταραχές, αμβλυωπία, θάμβος όρασης, ξηροφθαλμία, διαταραχές της ακοής, οφθαλμολογικές ανωμαλίες, αλλοίωση της γεύσης, εμβοές.

Ουροποιητικό σύστημα: Σπαστική κύστη, μαστοδυνία, ευαισθησία στους μαστούς, γυναικομαστία, αιματοουρία, ακράτεια ούρων, ανωμαλίες στην έμμηνο ρύση που περιλαμβάνουν διακοπή και παρατεταμένη κολπική αιμορραγία, διόγκωση του πέους, ανωμαλίες του πέους, προστατοδυνία, ατροφία των όρχεων, πόνο στους όρχεις, μείωση του μεγέθους των όρχεων, ανωμαλίες στην ούρηση, συχνουρία, απόφραξη των ουροφόρων, ουρολοίμωξη, έπειξη προς ούρηση.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης όπως πόνος, φλεγμονή, άσηπτο απόστημα, σκλήρυνση και αιμάτωμα.

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αναφυλαξίας.

Υπάρχουν σπάνιες αναφορές τάσης και απόπειρας αυτοκτονίας.

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Τα επίπεδα οιστραδιόλης μπορεί να αυξηθούν τις πρώτες εβδομάδες μετά από την αρχική ένεση αλλά μετά πέφτουν σε μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Αυτή η παροδική αύξηση της οιστραδιόλης μπορεί να συνοδεύεται από προσωρινή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Όπως αναμένεται με κάθε φάρμακο που μειώνει τα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυτές που σχετίζονταν με τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε πάνω από 5% των ασθενών και θεωρήθηκαν πιθανώς συσχετιζόμενες με το φάρμακο είναι: εξασθένηση, γενικευμένοι πόνοι, κεφαλαλγία, εξάψεις/εφιδρώσεις, οίδημα, διαταραχές στις αρθρώσεις, κατάθλιψη/συναισθηματική αστάθεια και κολπίτιδα.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

Σε μία συγκριτική μελέτη για την οξική λευπρορελίνη, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού έλαβαν θεραπεία με οξική λευπρορελίνη (depot εναιώρημα) 11.25 mg και 3.75 mg, όπως επίσης και tamoxifen. Οι ακόλουθες είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς συσχετιζόμενες με τη λευπρορελίνη σε ποσοστό 10% των ασθενών στις ομάδες θεραπείας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες θεραπείας, Ασφάλεια Πληθυσμού

Μελέτης (Μελέτη CPH-101)

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Leuprorelin acetate 3.75 mg N = 71	Leuprorelin acetate 11.25 mg N = 71
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	70 (98.6%)	69 (97.2%)
Αίσθημα θερμότητας	51 (71.8%)	50 (70.4%)
Ήπια κεφαλαλγία	30 (42.3%)	18 (25.4%)
Σύνδρομο κοινού κρυολογήματος	19 (26.8%)	20 (28.2%)
Ναυτία	15 (21.1%)	12 (16.9%)
Δερματίτιδα	12 (16.9%)	14 (19.7%)
Κεφαλαλγία	12 (16.9%)	12 (16.9%)
Εφίδρωση	12 (16.9%)	9 (12.7%)
Ζάλη	9 (12.7%)	6 (8.5%)
Σκλήρυνση της θέσης ένεσης	8 (11.3%)	22 (31.0%)
Άλγος της θέσης ένεσης	8 (11.3%)	9 (12.7%)
Πυρετός	4 (5.6%)	8 (11.3%)
Πηγή πληροφοριών: Αναφορά Μελέτης CPH-101 Πίνακας 3.3.1.4-8		

Σε μία κλινική μελέτη αναφοράς (pivotal) όπου συγκρίθηκε το depot εναιώρημα οξικής λευπρορελίνης 11.25 mg με CMF-χημειοθεραπεία σε προ- και περι-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού, αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες σε ποσοστό 10% των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κάθε ομάδα θεραπείας, Ασφάλεια Πληθυσμού Μελέτης (Μελέτη B02/EC 008).

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Οξική λευπρορελίνη 11.25 mg N = 294		CMF N = 295	
	n	%	n	%
Οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια	287	97.6	294	99.7
Σωματικό βάρος αυξημένο	236	80.3	170	57.6
Εφίδρωση αυξημένη	235	79.9	157	53.2
Εξάψεις	249	84.7	130	44.1
Μειωμένη σωματική ικανότητα	115	39.1	221	74.9
Ναυτία	33	11.2	272	92.2
Σωματικό βάρος μειωμένο	115	39.1	148	50.2
Αδυναμία γενικευμένη	52	17.7	189	64.1
Όρεξη μειωμένη	26	8.8	211	71.5
Έμετος	12	4.1	205	69.5
Κεφαλαλγία	85	28.9	94	31.9
Νευρικότητα	83	28.2	71	24.1
Όρεξη αυξημένη	98	33.3	43	14.6

Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης	75	25.5	65	22.0
Αλωπεκία	5	1.7	124	42.0
Οσφυαλγία	63	21.4	52	17.6
Αϋπνία	64	21.8	51	17.3
Ζάλη	52	17.7	54	18.3
Απώλεια τριχών	22	7.5	65	22.0
Διάρροια	13	4.4	70	23.7
Αρθραλγία	54	18.4	25	8.5
Κατάθλιψη	42	14.3	36	12.2
Άλγος τραχήλου μήτρας	44	15.0	26	8.8
Απώλεια όρεξης	3	1.0	65	22.0
Λευκοπενία	3	1.0	54	18.3
Αρθραλγία	37	12.6	19	6.4
Ερύθημα	21	7.1	33	11.2
Δυσκοιλιότητα	15	5.1	34	11.5
Κολπίτιδα	34	11.6	15	5.1
Πηγή Πληροφοριών: Αναφορά Μελέτης B02/EC 008, Πίνακας 67				

4.9 Υπερδοσολογία

Στους αρουραίους, η υποδόρια χορήγηση δόσεων, μεγαλύτερων κατά 250-500 φορές από τις συνιστώμενες στον άνθρωπο, βάσει του σωματικού βάρους, οδήγησε σε δύσπνοια, ελάττωση της δραστηριότητας και τοπικό ερεθισμό στο σημείο της ένεσης. Δεν υπάρχει προς το παρόν ένδειξη ότι τα φαινόμενα αυτά μπορεί να έχουν κάποια σημασία στην κλινική πράξη. Σε αρχικές κλινικές δοκιμασίες σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτου με ημερήσιες δόσεις οξικής λευπρορελίνης της τάξεως των 20 mg για θεραπεία 2 ετών και άνω, δεν παρατηρήθηκαν διαφορετικές παρενέργειες συγκριτικά με αυτές με 1 mg ημερησίως.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να αντιμετωπίζονται με υποστηρικτικά και συμπτωματικά μέτρα.

Σε περίπτωση τυχαίας ή εκούσιας λήψης μεγάλης ποσότητας του φαρμάκου, λεπτομερείς οδηγίες δίνει το "Κέντρο Δηλητηριάσεων" Αρ. Τηλεφώνου 210 7793777, Αθήνα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC: L02 AE02

5.1 Φαρμακοδυναμικές Ιδιότητες

Η οξική λευπρορελίνη, αγωνιστής της GnRH, είναι ένα συνθετικό εννεαπεπτίδιο ανάλογο της φυσικής εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH ή LHRH). Το ανάλογο αυτό εκδηλώνει μεγαλύτερη δραστηριότητα από εκείνη της φυσικής ορμόνης. Χημικώς ορίζεται ως 5-Oxo-L-propyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamide acetate (άλας). Η οξική λευπρορελίνη,

δρα ως ισχυρός αναστολέας της έκκρισης γοναδοτροπινών όταν χορηγείται συνέχεια και σε θεραπευτικές δόσεις. Οι μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους δείχνουν ότι μετά από αρχική διέγερση, η χρόνια χορήγηση οξικής λευπρορελίνης έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της παραγωγής στεροειδών από τις ωθήκες και τους όρχεις. Η δράση αυτή είναι αναστρέψιμη με τη διακοπή του φαρμάκου.

Η χορήγηση οξικής λευπρορελίνης αναστέλλει την ανάπτυξη ορισμένων ορμονοεξαρτώμενων όγκων (προστατικών όγκων σε αρσενικούς επίμυες Noble και Dunning καθώς και όγκων του μαστού προκαλούμενων με DMBA σε θηλυκούς επίμυες), προκαλεί επίσης και ατροφία των οργάνων αναπαραγωγής.

Στους αρουραίους, η οξική λευπρορελίνη είναι αρχικά κατά 70 έως 80 φορές πιο ισχυρή από τη φυσική GnRH. Όμως, κατά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, αναστέλλει την έκκριση τεστοστερόνης και οιστραδιόλης και οδηγεί στην παλινδρόμηση των αναπαραγωγικών και συναφών οργάνων τα οποία χρειάζονται την έκκριση των στεροειδών για τη φυσιολογική λειτουργία τους. Όπως ο φυσιολογικός προστάτης και τα άλλα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα, έτσι και η πλειονότητα των προστατικών όγκων είναι ορμονοεξαρτώμενα. Στον άνθρωπο, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση οξικής λευπρορελίνης, οδηγεί στην ελάττωση των ανδρογονικών επιπέδων και αποτελεί εναλλακτική επιλογή στη χειρουργική ορχεκτομή για την αντιμετώπιση ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη.

Στον άνθρωπο, η χορήγηση οξικής λευπρορελίνης οδηγεί σε αρχική αύξηση επιπέδων γοναδοτροπίνης A(LH) και γοναδοτροπίνης B(FSH) στην κυκλοφορία, με αποτέλεσμα την παροδική αύξηση επιπέδων των φυλετικών στεροειδών (τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνης στους άνδρες, οιστρόνης και οιστραδιόλης στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία).

Η συνεχής, όμως, χορήγηση οξικής λευπρορελίνης οδηγεί στη συνέχεια στη μείωση των επιπέδων LH, FSH και στεροειδών ορμονών του φύλου. Στους άνδρες, η τεστοστερόνη μειώνεται σε επίπεδα προ-εφηβικά ή ευνουχισμού. Στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, τα οιστρογόνα μειώνονται σε μεταεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Αυτές οι ορμονικές επιπτώσεις προκύπτουν στις 30 ημέρες που ακολουθούν την έναρξη της θεραπείας με τις συνιστώμενες δόσεις.

Μετά από μια ένεση εναιωρήματος οξικής λευπρορελίνης 11,25mg για τρίμηνη χορήγηση σε γυναίκες ασθενείς, παρατηρήθηκε μία μέση συγκέντρωση λευπρορελίνης της τάξης των 36,3 ng/mL στο πλάσμα σε 4 ώρες. Διαπιστώθηκε ότι η λευπρορελίνη αποδεσμεύεται με σταθερό ρυθμό μετά από τα αρχικά επίπεδα σε σταθερή κατάσταση μέχρι και την τρίτη εβδομάδα μετά τη χορήγηση. Εν συνεχεία, τα μέσα επίπεδα μειώνονταν σταδιακά προς το χαμηλότερο όριο που ανιχνεύθηκε στις 12 εβδομάδες. Η μέση συγκέντρωση λευπρορελίνης (\pm σταθερή απόκλιση) μεταξύ της 3^{ης} και της 12^{ης} εβδομάδας ήταν $0,23 \pm 0,09$ ng/mL. Εντούτοις, δεν κατέστη δυνατό να διαχωρισθούν η ακέραιη (intact) λευπρορελίνη και ο κυριότερος μη δραστικός μεταβολίτης της με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη. Η αρχική αύξηση και κατόπιν η γρήγορη μείωση σε επίπεδα σταθερής κατάστασης ήταν παρόμοια με το μοντέλο απελευθέρωσης που παρατηρήθηκε στη μηνιαία χορήγηση.

5.2 Φαρμακοκινητικές Ιδιότητες

Η οξική λευπρορελίνη δεν είναι δραστική όταν χορηγείται από του στόματος. Κατά την υποδόρια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι συγκρίσιμη με εκείνη της ενδομυϊκής.

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ χορήγηση του ELITYRAN Depot 11.25mg για τριμηνιαία χορήγηση, έχει παρατηρηθεί άμεση αύξηση της συγκέντρωσης της Leuprorelin acetate. 3 ώρες μετά τη χορήγηση παρατηρήθηκε μια μέση συγκέντρωση της Leuprorelin στο πλάσμα της τάξεως των 21.82 (\pm 11.24) ng/mL. Οι συγκεντρώσεις της Leuprorelin acetate έφθασαν σε σταθερά επίπεδα μέσα σε 7 έως 14 ημέρες μετά τη χορήγηση. Την τέταρτη εβδομάδα, η μέση συγκέντρωση της Leuprorelin στο πλάσμα ήταν της τάξεως του 0.26 (\pm 10) ng/mL. Μετά μειώθηκε σε μέση συγκέντρωση της τάξεως του 0.17 (\pm 0.8) ng/mL στις 12 εβδομάδες.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της οξικής λευπρορελίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς εθελοντές άνδρες ήταν 27L. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* στον άνθρωπο κυμαίνεται από 43% έως 49%.

Μεταβολισμός

Σε άρρενες υγιείς εθελοντές, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 1mg οξικής λευπρορελίνης, η μέση γενική κάθαρση ήταν 6.7 L/h με μία τελική ημιπερίοδο κάθαρσης της τάξης των τριών ωρών σε δι-διαμερισματικό μοντέλο.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η ¹⁴C-επισημασμένη Leuprorelin μεταβολίσθηκε σε μικρότερα αδρανή πεπτίδια, ένα πενταπεπτίδιο (Μεταβολίτης I), τριπεπτίδια (Μεταβολίτες II και III) και ένα διπεπτίδιο (Μεταβολίτης IV). Αυτά τα πεπτίδια μπορούν να μεταβολίζονται περαιτέρω.

Οι συγκεντρώσεις του κύριου μεταβολίτη (M-I) στο πλάσμα μετρήθηκαν σε πέντε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που έλαβαν λευπρορελίνη σε μορφή depot. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν δύο έως έξι ώρες μετά τη χορήγηση και ήταν της τάξης του 6% της μητρικής ουσίας. Μία εβδομάδα μετά από τη χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις του M-I ήταν της τάξης του 20% της μητρικής ουσίας.

Απέκκριση

Μετά από χορήγηση οξικής λευπρορελίνης υπό μορφή depot 3.75mg σε τρεις ασθενείς, λιγότερο του 5% της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στα ούρα ως μητρική ουσία και μεταβολίτης M-I, μετά από 27 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η φαρμακοκινητική συμπεριφορά του φαρμάκου σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Καρκινογένεση

Μελέτη διάρκειας 2 ετών έγινε σε αρουραίους και μυς. Παρατηρήθηκε μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση καλοήθους υπερπλασίας και καλοήθων αδενωμάτων στην

υπόφυση των αρουραίων μετά από 24 μήνες και για υψηλές ημερήσιες δόσεις (0.6 mg έως 4 mg/kg). Υπήρξε σημαντική αλλά μη δοσοεξαρτώμενη αύξηση αδενωμάτων για τα μεν θηλυκά στα παγκρεατικά νησίδια και για τα δε αρσενικά στον ενδιάμεσο ιστό των όρχεων. Μετά από δύο χρόνια θεραπείας ακόμα και για πολύ υψηλές δόσεις της τάξεως των 60 mg/kg, δεν παρατηρήθηκαν αυτά τα φαινόμενα στους μυς. Ασθενείς που έχουν λάβει επί τρία χρόνια δόσεις των 10 mg την ημέρα ή επί 2 χρόνια δόσεις των 20 mg την ημέρα, δεν παρουσίασαν εμφανείς ανωμαλίες της υποφύσεως.

Μεταλλαξιογένεση

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης με την οξική λευπρορελίνη, χρησιμοποιώντας συστήματα βακτηριδίων ή θηλαστικών. Οι μελέτες απέδειξαν την απουσία δυνητικής μεταλλαξιόγону δραστηριότητας.

Διαταραχή της Γονιμότητας

Οι κλινικές και φαρμακολογικές μελέτες σε ενήλικες με την οξική λευπρορελίνη ή με παρόμοια ανάλογα, έδειξαν πλήρη επανάκτηση της γονιμότητας μετά από διακοπή 24 εβδομάδων συνεχούς χορήγησης του φαρμάκου.

Τερατογένεση

Μελετήθηκε η τερατογόνος ικανότητα της οξικής λευπρορελίνης σε αρουραίους και κουνέλια. Θηλυκά αρουραίων έλαβαν κατά την 6η έως 15η ημέρα της κήσεως καθημερινές υποδόριες ενέσεις είτε φυσιολογικού ορού είτε δόσεων οξικής λευπρορελίνης των 1, 3 ή 10 mcg/kg. Στην ομάδα υψηλότερων δόσεων, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη κατά τέσσερις φορές συχνότητα εμβρυικών απορροφήσεων ενώ η συχνότητα αυτή ήταν συγκρίσιμη ανάμεσα στην ομάδα χαμηλότερων δόσεων και στην ομάδα ελέγχου. Όλοι οι επιζώντες απόγονοι υπήρξαν φυσιολογικοί. Θηλυκά κουνέλια έλαβαν κατά την 6η έως 18η ημέρα της κήσεως, καθημερινές υποδόριες ενέσεις είτε φυσιολογικού ορού είτε δόσεων οξικής λευπρορελίνης των 0.1, 0.3 ή 1 mcg/kg. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμβρυικών απορροφήσεων στις ομάδες θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά όλοι οι επιζώντες απόγονοι ήταν φυσιολογικοί. Έτσι η οξική λευπρορελίνη αξιολογήθηκε ως εμβρυοτοξική αλλά όχι τερατογόνος.

Σε μία μελέτη όπου χορηγήθηκε σε κουνέλια κατά την 6η μέρα της κήσεως και σε δόσεις των 0.00024, 0.0024 και 0.024mg/kg (1/600 έως 1/6 της δόσεως του ανθρώπου), η Leuprorelin acetate προκάλεσε μία ανάλογη με τη δόση αύξηση μείζονων εμβρυικών διαμαρτιών. Διαπιστώθηκε αύξηση της θνησιμότητας και μείωση του βάρους, των εμβρύων στα κουνέλια με τις δύο μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου και στους αρουραίους με τη μεγαλύτερη δόση (0.024mg/kg). Η επίπτωση στην εμβρυϊκή θνησιμότητα αποτελεί λογική συνέπεια της τροποποίησης των ορμονικών επιπέδων από το φάρμακο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος των εκδόχων

Polylactic acid, mannitol.

Διαλύτης:

Carmellose sodium, Mannitol, Polysorbate 80, Water for injections.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν αναφέρονται.

6.3 Διάρκεια Ζωής

36 μήνες σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$ προστατευμένο από το φως. Να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την Φύλαξη του Προϊόντος

Παρόλο που το διάλυμα παραμένει σταθερό επί ένα 24ωρο σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$ μετά την ανασύσταση, επειδή δεν περιέχει συντηρητικά θα πρέπει να αχρηστεύεται εάν δεν χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

6.5 Φύση και Συστατικά του Περιέκτη

- **BT x 1 KIT**

Το προϊόν διατίθεται σε KIT το οποίο περιέχει:

1. Το φιαλίδιο με τη δραστική ουσία
2. Τη φύσιγγα με το διαλύτη
3. Μία σύριγγα με βελόνα 23 GAUGE
4. Μία γάζα εμποτισμένη με αλκοόλη.

Το φιαλίδιο περιέχει 11.25mg οξικής λευπρορελίνης σε σκόνη λευκή, λυοφιλοποιημένη, στείρα, άοσμο PLA (poly-DL-lactic acid) υπό μορφή μικροσφαιρίων, για υποδόρια και ενδομυϊκή χορήγηση μετά από ανασύσταση με το στείρο διαλύτη και για τρίμηνη χορήγηση.

Η φύσιγγα περιέχει 2ml καθαρού άχρωμου, ελαφρώς ιζώδους αποστειρωμένου μέσου (διαλύτη) για την ανασύσταση της σκόνης.

- **BT x 1 PF. SYR. + SET χορήγησης**

Προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα, Τύπου I, χωρισμένη σε δύο θαλάμους με ελαστικό (Chlorobutyl) διαχωριστικό, που περιέχει τη δραστική και το διαλύτη.

- 1 έμβολο σύριγγας
- 2 γάζες εμποτισμένες με αλκοόλη

6.6 Οδηγίες Χρήσης/Χειρισμού

Τα λυοφιλοποιημένα μικροσφαίρια, αφού ανασυσταθούν, θα πρέπει να χορηγούνται με εφάπαξ υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση κάθε τρεις μήνες, σύμφωνα με τις ακόλουθες οδηγίες:

- **Συσκευασία φιαλιδίου με φύσιγγα διαλύτη (BT x 1 KIT)**

1. Χρησιμοποιήστε σύριγγα με βελόνα 23 gauge και ανασύρατε 2 ml διαλύτη από τη

φύσιγγα. Εγχύστε το διαλύτη στο φιαλίδιο με άσηπτη τεχνική. (Έχει προβλεφθεί μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη. Η ποσότητα που περισσεύει αχρηστεύεται).

2. Ανακινείτε καλά το περιεχόμενο του φιαλιδίου μέχρι να σχηματισθεί ένα ομοιογενές εναιώρημα γαλακτώδους χροιάς.
3. Αναρροφήστε αμέσως ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου στη σύριγγα και ενέστε το αμέσως. Σχηματίζεται ίζημα ταχέως μετά την ανασύσταση. Γι' αυτό είναι προτιμότερο η Leuprorelin Acetate Depot 11.25mg για τριμηνιαία χορήγηση, να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την ανασύσταση.

Για την ανασύσταση του ELITYRAN Depot 11.25mg για τριμηνιαία χορήγηση, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται άλλος διαλύτης απ' αυτόν που διατίθεται στη συσκευασία.

- **Συσκευασία προγεμισμένης σύριγγας (BT x 1 PF. SYR. + SET χορήγησης)**

1. Για να προετοιμάσετε την ένεση, βιδώστε το έμβολο στο ακραίο πώμα μέχρις ότου αυτό αρχίσει να περιστρέφεται.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Μην τραβήξετε ποτέ προς τα πίσω το έμβολο στη διάρκεια της ακόλουθης διαδικασίας.

2. Κρατώντας τη σύριγγα σε ΟΡΘΙΑ ΘΕΣΗ, ελευθερώστε το διαλύτη ΣΠΡΩΧΝΟΝΤΑΣ ΑΡΓΑ (για περίπου 6 έως 8 δευτερόλεπτα) το έμβολο μέχρις ότου το μεσαίο πώμα φθάσει στη μπλε γραμμή στο μέσο του κυλίνδρου.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Σπρώχνοντας το έμβολο γρήγορα ή πάνω από τη μπλε γραμμή προκαλείται διαφυγή του εναιωρήματος από τη βελόνα.

3. Κτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα στην παλάμη ενώ κρατάτε τη σύριγγα σε ΟΡΘΙΑ ΘΕΣΗ ώστε να αναμιχθούν τελείως τα μικροσφαίρια για να σχηματισθεί ένα ομοιογενές εναιώρημα. Το εναιώρημα θα έχει γαλακτώδη όψη.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Αποφύγετε το δυνατό κτύπημα ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός φυσαλλίδας.

4. Στη συνέχεια αφαιρέστε το προστατευτικό περίβλημα ΑΜΕΣΩΣ και σπρώξτε το έμβολο ώστε να απομακρυνθεί ο αέρας από τη σύριγγα.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Αποφύγετε να περιστρέψετε το περίβλημα για να μην αποσυνδεθεί η βελόνα.

5. Ενέστε όλο το περιεχόμενο της σύριγγας υποδόρια ή ενδομυϊκά όπως θα κάνατε για μια συνηθισμένη ένεση.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Χρησιμοποιήστε το φάρμακο αμέσως μετά την ανασύσταση.

Το αναρροφηθέν αίμα πρέπει να είναι ορατό ακριβώς κάτω από την ασφαλιστική σύνδεση.

Παρόλο που το διάλυμα παραμένει σταθερό επί ένα 24ωρο μετά την ανασύσταση, πρέπει να αχρηστεύεται εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση, επειδή δεν περιέχει συντηρητικά.

6.7 Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας:

Δικαιούχος: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD. - Ιαπωνία

Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα: ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.- Οδός Τατοΐου, 146 71 Νέα
Ερυθραία, Τηλ.: 210.8009111

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: 13475/1-3-2005

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

27-2-2007