**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LEUPROL®

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3,75mg LEUPRORELIN ACETATE.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο εναιώρημα

(για μηνιαία χορήγηση)

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Το LEUPROL® 3,75 mg ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

* Μεταστατικός καρκίνος του προστάτη.
* Τοπικά προχωρημένος καρκίνος του προστάτη, ως εναλλακτική του χειρουργικού ευνουχισμού.
* Ως συμπληρωματική θεραπεία ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου εντοπισμένο ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.
* Ως συμπληρωματική θεραπεία της ριζικής προστατεκτομής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη με υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου.

Στις κλινικές μελέτες, η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της οξικής λευπρορελίνης 3,75 mg είναι συγκρίσιμη με αυτές που παρέχει η ημερήσια υποδόρια χορήγηση.

ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Το LEUPROL® 3,75 mg ενδείκνυται στην θεραπεία των λειομυωμάτων της μήτρας προεμμηνοπαυσιακών ασθενών για θεραπεία διαρκείας μέχρι 6 μηνών.

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 LEUPROL® 3,75 mg ενδείκνυται στην θεραπεία της ενδομητρίωσης και για περίοδο διαρκείας μέχρι έξι μηνών.

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

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

To LEUPROL® 3,75 mg ενδείκνυται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού σε προ- και περι- εμμηνοπαυσιακές γυναίκες στις οποίες ενδείκνυται η χορήγηση λευπρορελίνης.

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Το LEUPROL® 3,75 mg ενδείκνυται στην θεραπεία της κεντρικής πρώιμης ήβης. Τα παιδιά πρέπει να επιλέγονται βάσει των κατωτέρων κριτηρίων:

1. Κλινική Διάγνωση Κεντρικής Πρώιμης Ήβης (ιδιοπαθούς ή νευρογενούς) με εμφάνιση δευτερευόντων χαρακτηριστικών του φύλου σε κορίτσια μικρότερα των 8 ετών και αγόρια μικρότερα των 9 ετών.

2. Η κλινική διάγνωση πρέπει να επιβεβαιωθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με τις ακόλουθες μεθόδους:

* Απάντηση στη δοκιμασία έκλυσης με GnRH που αντιστοιχεί σε εφηβική ηλικία.
* Οστική ηλικία κατά 1 χρόνο μεγαλύτερη από την χρονολογική.

3. Η βασική εκτίμηση πρέπει επίσης να περιλαμβάνει τις ακόλουθες μετρήσεις:

– Ύψους και βάρους.

– Επιπέδων στεροειδών φύλου.

– Επιπέδων ενδογενών κορτικοστεροειδών για να αποκλεισθεί συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων.

– Επιπέδων βήτα ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης για να αποκλεισθεί η παρουσία όγκου που εκκρίνει χοριακή γοναδοτροπίνη.

– Απεικονιστικός έλεγχος πυέλου/επινεφριδίων/όρχεων για να αποκλεισθεί η παρουσία όγκου.

– Αξονική τομογραφία για να αποκλεισθεί η ύπαρξη ενδοκρανιακού όγκου.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ/ ΙΝΟΜΥΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ/ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΩΣΗ/ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το LEUPROL® 3,75 mg χορηγείται υπό ιατρική παρακολούθηση. Οι συνιστώμενες δόσεις (οξική λευπρορελίνη για εναιώρημα depot) είναι 3,75 mg για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτου, των ινομυωμάτων της μήτρας, της ενδομητρίωσης και του καρκίνου του μαστού. Αφού ανασυσταθούν τα λυοφιλοποιημένα μικροσφαίρια χορηγούνται **μηνιαίως** με εφάπαξ ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση, σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης (βλέπε παράγραφο 6.6 Οδηγίες Χρήσης).

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Η δοσολογία του LEUPROL® 3,75 mg για την θεραπεία της πρώιμης ήβης πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το σωματικό βάρος. Χορηγείται **μηνιαίως** με εφάπαξ ενδομυϊκή ή υποδόρια ένεση. Η συνιστώμενη δόση έναρξης της θεραπείας είναι 0,3 mg/kg βάρους σώματος / 4 εβδομάδες. Η δόση έναρξης της θεραπείας αναγράφεται στον κάτωθι πίνακα:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Βάρος Παιδιού | Δόση\* | Συνολική Μηνιαία Δόση |
| < 25 kg | 3,75 mg x 2 (σε 1 ένεση) | 7,5 mg |
| 25-37.5 kg | 3,75 mg x 3 (σε 2 ενέσεις) | 11,25 mg |
| > 37.5 kg | 3,75 mg x 4 (σε 2 ενέσεις) | 15 mg |

*\* Όταν απαιτούνται 2 ενέσεις για να επιτευχθεί η συνολική απαιτούμενη δοσολογία αυτές πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα.*

Εάν δεν επιτευχθεί πλήρης αναστολή, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί κατά 3,75mg κάθε μήνα. Αυτή η δόση θα θεωρείται η δόση συντήρησης.

Για κάθε νέο δοσολογικό σχήμα και μετά από 1-2 μήνες έναρξης της θεραπείας ή αλλαγής του δοσολογικού σχήματος, το παιδί πρέπει να παρακολουθείται με εξετάσεις όπως δοκιμασία διέγερσης με GnRH, στεροειδή του φύλου και σταδιοποίηση~~ς~~ κατά Tanner για να διαπιστωθεί η επίτευξη αναστολής. Μετρήσεις της οστικής ηλικίας πρέπει να γίνονται κάθε 6-12 μήνες. Η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται προς τα πάνω μέχρι να επιβεβαιωθεί ότι δεν επιτυγχάνεται περαιτέρω καταστολή είτε κλινικά είτε εργαστηριακά.

Η πρώτη δοσολογία που βρέθηκε να παρέχει ικανοποιητική αναστολή μπορεί να διατηρηθεί καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας στα περισσότερα παιδιά. Εντούτοις, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ρύθμιση της δοσολογίας όταν οι ασθενείς αποκτούν μεγαλύτερο σωματικό βάρος λόγω αύξησης της ηλικίας, εφόσον η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε μικρότερη ηλικία και με χαμηλότερο δοσολογικό σχήμα. Συνιστάται επαλήθευση επίτευξης της αναστολής σε εκείνους τους ασθενείς των οποίων το βάρος αυξήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η διακοπή της θεραπείας με LEUPROL® πρέπει να αποφασίζεται πριν από την ηλικία των 11 για τα κορίτσια και των 12 για τα αγόρια.

**4.3 Αντενδείξεις**

Το LEUPROL® 3,75 mg 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 τη 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 της θεραπείας, προκειμένου να διευκολυνθεί η διακοπή της θεραπείας αν κρίνεται απαραίτητο.

Έχουν αναφερθεί υπεργλυκαιμία και αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη σε άνδρες που λαμβάνουν GnRH αγωνιστές. Η υπεργλυκαιμία ενδέχεται να υποκρύπτει ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη ή επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη. Tα επίπεδα της γλυκόζης αίματος και / ή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) σε ασθενείς που λαμβάνουν GnRH αγωνιστές πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά και να αντιμετωπίζονται βάσει της τρέχουσας πρακτικής για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας ή του διαβήτη.

Έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με τη χρήση των GnRH αγωνιστών στους άνδρες. Ο κίνδυνος φαίνεται μικρός βάσει του αναφερομένου σχετικού λόγου πιθανοτήτων (odds ratios) και θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά μαζί με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όταν καθορίζεται θεραπεία για ασθενείς με καρκίνο του προστάτη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν GnRH αγωνιστές θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την τρέχουσα κλινική πρακτική.

**Επίδραση στο Διάστημα QT / QTc**

Επιμήκυνση του διαστήματος QT έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια μακροχρόνιου ανδρογονικού αποκλεισμού. Οι ιατροί θα πρέπει να ζυγίζουν κατά πόσον τα οφέλη του ανδρογονικού αποκλεισμού αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT, διαταραχές ηλεκτρολυτών ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φάρμακα τάξεως ΙΑ (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) ή τάξεως ΙΙΙ (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη).

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 υποβλεννογόνιων ινομυωμάτων της μήτρας 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.

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

Κατά την αρχική φάση της θεραπείας, οι γοναδοτροπίνες και οι ορμόνες του φύλου αυξάνονται πάνω από τις προ-θεραπευτικές τιμές λόγω της φυσικής διεγερτικής δράσης του φαρμάκου. Ως εκ τούτου μπορεί να παρατηρηθεί επιδείνωση της συμπτωματολογίας.

Οι γονείς πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τη σημασία της συνεχιζόμενης θεραπείας και να συμμορφωθούν με τη χορήγηση του φαρμάκου κάθε 4 εβδομάδες προκειμένου να είναι επιτυχής η θεραπεία.

* Η εμφάνιση μικρών αιμορραγιών του γεννητικού συστήματος των κοριτσιών μετά την πρώτη ένεση δεν δικαιολογεί τη μη συνέχιση της θεραπείας. Η θεραπεία διακόπτεται αν η αιμορραγία συνεχιστεί πέραν του δεύτερου μήνα θεραπείας και επανεκτιμάται από τον θεράποντα ιατρό.
* Τυχόν ερεθισμός στο σημείο της ένεσης πρέπει να αναφέρεται στον θεράποντα ιατρό.
* Επίσης, πρέπει να αναφέρονται στον θεράποντα ιατρό οποιαδήποτε μη συνήθη συμπτώματα.

Μη συμμόρφωση με το δοσολογικό σχήμα ή μη κατάλληλη δοσολογία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή αναστολή της εξέλιξης της ήβης. Οι επιπτώσεις αυτές περιλαμβάνουν την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ήβης όπως π.χ. έμμηνος ρύση, ανάπτυξη στήθους ή διόγκωση των όρχεων. Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις ανεπαρκούς αναστολής της έκκρισης γοναδοτροπινών είναι άγνωστες αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε περαιτέρω δυσμενείς επιπτώσεις στο οριστικό ύψος του ασθενούς.

Η οξική λευπρορελίνη δεν είναι αντισυλληπτικό. Εάν απαιτούνται μέτρα αντισύλληψης, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία μη ορμονική μέθοδος.

**Προφυλάξεις**

**Οστική Πυκνότητα**

Κατά τη διάρκεια της υποοιστρογονικής αγωγής, μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση 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 της θεραπείας (βλέπε προειδοποιήσεις).

*Εργαστηριακές δοκιμασίες:*

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 σε αυτά όσο ο ασθενής λαμβάνει μια μηνιαία 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 σε 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 την 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, διότι επί του παρόντος δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για μεγαλύτερο διάστημα.

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΡΩΙΜΗ ΗΒΗ

*Εργαστηριακές Δοκιμασίες:*

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με LEUPROL® 3,75 mg πρέπει να αξιολογείται μετά από ένα έως δύο μήνες από την έναρξη της θεραπείας με δοκιμασία διέγερσης με GnRH και έλεγχο των επιπέδων των ορμονών του φύλου. Μέτρηση της προόδου της οστικής ηλικίας πρέπει να πραγματοποιείται κάθε 6 – 12μήνες.

Τα στεροειδή του φύλου ενδέχεται να αυξηθούν ακόμα και άνω των προεφηβικών επιπέδων εάν χορηγείται ανεπαρκής δόση (βλέπε προειδοποιήσεις). Όταν οριστικοποιηθεί η θεραπευτική δόση, τα επίπεδα γοναδοτροπινών και των στεροειδών του φύλου θα μειωθούν στα προεφηβικά όρια.

***Σπασμοί***

Μετά την κυκλοφορία υπάρχουν αναφορές σπασμών σε ασθενείς υπό θεραπεία οξικής λευπρορελίνης. Αυτές περιελάμβαναν ασθενείς σε γυναικείους και παιδιατρικούς πληθυσμούς, ασθενείς με ιστορικό σπασμών, επιληψίας, αγγειοεγκεφαλικών διαταραχών, ανωμαλιών ή όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος και ασθενείς υπό αγωγή με συγχορηγούμενα φάρμακα που έχουν σχετισθεί με σπασμούς όπως βουπροπριόνη και SSRIs. Έχουν επίσης αναφερθεί σπασμοί σε ασθενείς απουσία οποιασδήποτε πάθησης από αυτές που αναφέρθηκαν παραπάνω.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης με το Leuprorelin Acetate 3,75 mg για μηνιαία χορήγηση. Επειδή το Leuprorelin acetate είναι ένα πεπτίδιο που κυρίως διασπάται από την πεπτιδάση και όχι από τα ένζυμα του κυτοχρώματος Ρ-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.

**Φάρμακο / Εργαστηριακές δοκιμασίες αλληλεπίδρασης**

Η χορήγηση της οξικής λευπρορελίνης σε γυναίκες έχει ως αποτέλεσμα την καταστολή της λειτουργίας του άξονα υπόφυσης-γονάδων. Η φυσιολογική λειτουργία συνήθως αποκαθίσταται εντός τριών μηνών από τη διακοπή της θεραπείας με LEUPROL®. Ως εκ τούτου, διαγνωστικές εξετάσεις των λειτουργιών του ως άνω άξονα 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. Kατά συνέπεια, κατά τη θεραπεία της ενδομητρίωσης και των ινομυωμάτων πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μηχανικά μέτρα αντισύλληψης.

Σε περίπτωση κύησης, η θεραπεία της πρώιμης ήβης πρέπει να διακοπεί.

**Χρήση κατά τη γαλουχία:**

Δεν είναι γνωστό εάν η οξική λευπρορελίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Κατά συνέπεια το LEUPROL® δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσα μητέρα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Καμία δεν έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται συχνά με τις φαρμακολογικές δράσεις της οξικής λευπρορελίνης στη στεροειδογένεση:

**Άνδρες:**

**Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)**: αναζωπύρωση όγκου προστάτη, επιδείνωση καρκίνου προστάτη

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**: αύξηση βάρους, απώλεια βάρους

**Ψυχιατρικές διαταραχές**: απώλεια ή μείωση της γενετήσιας ορμής, γενετήσια ορμή αυξημένη

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**: κεφαλαλγία, μυϊκή αδυναμία

**Αγγειακές διαταραχές**: αγγειοδιαστολή, εξάψεις, υπόταση, ορθοστατική υπόταση

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**: ξηροδερμία, υπεριδρωσία, εξάνθημα, κνίδωση, ανώμαλη τριχοφυΐα, διαταραχή τριχοφυΐας, νυκτερινοί ιδρώτες, υποτρίχωση, διαταραχές μελάγχρωσης, κρύος ιδρώτας, υπερτρίχωση

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**: γυναικομαστία, ευαισθησία μαστού, στυτική δυσλειτουργία, άλγος όρχεων, διόγκωση μαστού, μαστωδυνία, άλγος προστάτη, οίδημα πέους, διαταραχή πέους, ατροφία όρχεως

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**: ξηρότητα βλεννογόνου

**Παρακλινικές εξετάσεις**: αυξημένο PSA, μειωμένη οστική πυκνότητα

**Μακροχρόνια έκθεση (6 έως 12 μήνες):** Σακχαρώδης διαβήτης, διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, αύξηση ολικής χοληστερόλης , αύξηση LDL, αύξηση τριγλυκεριδίων, οστεοπόρωση.

**Γυναίκες:**

**Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**: αύξηση βάρους, απώλεια βάρους

**Ψυχιατρικές διαταραχές**: απώλεια ή μείωση της γενετήσιας ορμής, γενετήσια ορμή αυξημένη, συναισθηματική αστάθεια

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**: κεφαλαλγία

**Αγγειακές διαταραχές**: εξάψεις, αγγειοδιαστολή, υπόταση

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**: ακμή, σμηγματόρροια, ξηροδερμία, κνίδωση, οσμή δέρματος μη φυσιολογική, υπεριδρωσία, ανώμαλη τριχοφυΐα, υπερτρίχωση, διαταραχή τριχοφυΐας, έκζεμα, διαταραχή όνυχα, νυκτερινοί ιδρώτες

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**: κολπική αιμορραγία, δυσμηνόρροια, διαταραχές εμμήνου ρύσης, διόγκωση μαστού, συμφορητική διόγκωση μαστού, ατροφία μαστού, έκκριση γεννητικών οργάνων, κολπικό έκκριμα, γαλακτόρροια, μαστοδυνία, μητρορραγία, συμπτώματα εμμηνόπαυσης, δυσπαρεύνια, διαταραχή μήτρας, κολπίτιδα, μηνορραγία

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**: αίσθηση θερμού, ευερεθιστότητα

**Παρακλινικές εξετάσεις**: μειωμένη οστική πυκνότητα

**Μακροχρόνια έκθεση (6 έως 12 μήνες):** Σακχαρώδης διαβήτης, διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, αύξηση ολικής χοληστερόλης, αύξηση LDL, αύξηση τριγλυκεριδίων, οστεοπόρωση.

**Παιδιά:**

**Ψυχιατρικές διαταραχές**: συναισθηματική αστάθεια

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**: κεφαλαλγία

**Αγγειακές διαταραχές**: αγγειοδιαστολή

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**: ακμή/σμηγματόρροια, εξάνθημα συμπεριλαμβανομένου πολύμορφου ερυθήματος

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**: κολπική αιμορραγία, κολπικό έκκριμα, κολπίτιδα

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**: άλγος, αντίδραση της θέσης ένεσης συμπεριλαμβανομένου αποστήματος

***Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή:***

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση λευπρορελίνης σχετίζονται με την αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων η οποία είναι συνήθως μικρής διάρκειας μετά από θεραπεία για την πρόκληση ωορρηξίας:

**Ψυχιατρικές διαταραχές**: συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία

**Διαταραχές του νευρικού συστήματος**: κεφαλαλγία

**Αγγειακές διαταραχές:** έξαψη

**Διαταραχές του συστήματος αναπαραγωγής και του μαστού:** αιμορραγία μήτρας, μηνορραγία, ωοθηκική κύστη

Τις πρώτες ημέρες μετά την έναρξη θεραπείας με λευπρορελίνη, οι ωοθήκες μπορεί να υπερδιεγερθούν λόγω αύξησης των ενδογενών γοναδοτροπινών. Σε 20-30% των κύκλων οι κύστεις των ωοθηκών εμφανίζονται μετά από 1-3 εβδομάδες θεραπείας. Αυτές μπορεί να κατασταλούν με τη συνέχιση της θεραπείας με λευπρορελίνη ή σε περίπτωση αποτυχίας με διακολπική παρακέντηση με τη βοήθεια υπερηχογραφικής παρατήρησης.

***Κλινικές Μελέτες και Μετά την Κυκλοφορία:***

Οι ακόλουθες ενότητες παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες ή κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Ταξινομούνται ανά πληθυσμό ασθενών: Άνδρες, Γυναίκες, Παιδιά.

**Άνδρες**

***Καρκίνος Προστάτη***

Στην πλειοψηφία των ασθενών τα επίπεδα τεστοστερόνης αυξήθηκαν πάνω από την τιμή αναφοράς κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας, ενώ μειώθηκαν κατόπιν στα επίπεδα της τιμής αναφοράς ή χαμηλότερα προς το τέλος της δεύτερης εβδομάδας θεραπείας. Η πιθανή παρόξυνση των σημείων και συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας είναι λόγος ανησυχίας σε ασθενείς με σπονδυλικές μεταστάσεις και/ή απόφραξη των ουροφόρων οδών ή αιματουρία γιατί ενδεχόμενη επιδείνωση, μπορεί να οδηγήσει σε νευρολογικά προβλήματα όπως προσωρινή αδυναμία και/ή παραισθησία των κάτω άκρων ή επιδείνωση των συμπτωμάτων από το ουροποιητικό (βλέπε Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις).

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη συχνότητα εμφάνισης (πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), άγνωστες (δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί η συχνότητα βάση των διαθέσιμων δεδομένων) από κλινικές μελέτες για τον καρκίνο του προστάτη και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Το κενό δείχνει ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε από αυτή την συγκεκριμένη πηγή.

Εφόσον η οξική λευπρορελίνη έχει πολλαπλές ενδείξεις και, ως εκ τούτου, διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία δεν μπορεί να ισχύουν για κάθε ασθενή. Για την πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών δεν έχει τεκμηριωθεί η σχέση αίτιου / αιτιατού.

**Πίνακας 1: Καρκίνος του Προστάτη**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Ανεπιθύμητη Ενέργεια** | **Συχνότητα****M85-097,** **TAP-144-SR-2/** **PD-115-PC,** **M85-101,** **n =230)** | **Συχνότητα μετά την κυκλοφορία** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη |  | Άγνωστες |
| Ρινίτιδα | Όχι Συχνές |  |
| Ουρολοίμωξη |  | Άγνωστες |
| Φαρυγγίτιδα |  | Άγνωστες |
| Πνευμονία |  | Άγνωστες |
| Μυκητιασικές λοιμώξεις δέρματος | Όχι Συχνές |  |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | Νεόπλασμα | Όχι Συχνές |  |
| Καρκίνος δέρματος |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Αναιμία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αναφυλακτική αντίδραση  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Βρογχοκήλη |  | Άγνωστες |
| Αποπληξία υπόφυσης |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | Συχνές |  |
| Σακχαρώδης διαβήτης |  | Άγνωστες |
| Όρεξη αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Υπεργλυκαιμία | Όχι Συχνές |  |
| Υπογλυκαιμία  |  | Άγνωστες |
| Αφυδάτωση  |  | Άγνωστες |
| Υπερλιπιδαιμία |  | Άγνωστες |
| Υπερφωσφαταιμία |  | Άγνωστες |
| Υποπρωτεϊναιμία |  | Άγνωστες |
| Μη φυσιολογική αύξηση βάρους  | Όχι Συχνές |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης |  | Άγνωστες |
| Νευρικότητα |  | Άγνωστες |
| Γενετήσια ορμή μειωμένη | Συχνές |  |
| Γενετήσια ορμή αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Αϋπνία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Διαταραχή ύπνου | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Κατάθλιψη | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Άγχος |  | Άγνωστες |
| Παραληρητική ιδέα |  | Άγνωστες |
| Ιδεασμός αυτοκτονίας |  | Άγνωστες |
| Απόπειρα αυτοκτονίας |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Κεφαλαλγία |  | Άγνωστες |
| Παραισθησία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Λήθαργος |  | Άγνωστες |
| Υπνηλία | Όχι Συχνές |  |
| Επηρεασμένη μνήμη |  | Άγνωστες |
| Δυσγευσία |  | Άγνωστες |
| Υπαισθησία |  | Άγνωστες |
| Συγκοπή |  | Άγνωστες |
| Περιφερική νευροπάθεια |  | Άγνωστες |
| Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο |  | Άγνωστες |
| Απώλεια συνείδησης |  | Άγνωστες |
| Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο |  | Άγνωστες |
| Παράλυση |  | Άγνωστες |
| Νευρομυοπάθεια |  | Άγνωστες |
| Σπασμός |  | Άγνωστες |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όραση θαμπή |  | Άγνωστες |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Άγνωστες |
| Οπτική δυσλειτουργία |  | Άγνωστες |
| Αμβλυωπία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Ξηροφθαλμία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Ωταλγία | Όχι Συχνές  |  |
| Εμβοές | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας |  | Άγνωστες |
| Καρδιακές διαταραχές | Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια |  | Άγνωστες |
| Αρρυθμία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Έμφραγμα του μυοκαρδίου |  | Άγνωστες |
| Ασταθής στηθάγχη | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Κοιλιακές έκτακτες συστολές | Όχι Συχνές |  |
| Ταχυκαρδία |  | Άγνωστες |
| Βραδυκαρδία |  | Άγνωστες |
| Αιφνίδιος καρδιακός θάνατος  |  | Άγνωστες |
| Αγγειακές διαταραχές  | Εξάψεις  | Πολύ συχνές |  |
| Αγγειοδιαστολή | Πολύ συχνές |  |
| Αγγειοπάθεια | Όχι Συχνές  |  |
| Λεμφοίδημα |  | Άγνωστες |
| Υπέρταση | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Φλεβίτιδα |  | Άγνωστες |
| Θρόμβωση |  | Άγνωστες |
| Υπόταση |  | Άγνωστες |
| Κιρσός |  | Άγνωστες |
| Πτωχή περιφερική κυκλοφορία | Όχι Συχνές |  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Υπεζωκοτική τριβή |  | Άγνωστες |
| Πνευμονική ίνωση |  | Άγνωστες |
| Επίσταξη | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Δύσπνοια | Συχνές | Άγνωστες |
| Αιμόπτυση | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Εμφύσημα | Όχι Συχνές |  |
| Βήχας |  | Άγνωστες |
| Υπεζωκοτική συλλογή |  | Άγνωστες |
| Διήθηση πνεύμονα |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος |  | Άγνωστες |
| Συμφόρηση κόλπων του προσώπου |  | Άγνωστες |
| Πνευμονική εμβολή |  | Άγνωστες |
| Διάμεση πνευμονοπάθεια |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Δυσκοιλιότητα |  | Άγνωστες |
| Ναυτία | Συχνές | Άγνωστες |
| Έμετος | Συχνές | Άγνωστες |
| Ναυτία και έμετος | Συχνές |  |
| Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα |  | Άγνωστες |
| Διάταση της κοιλίας |  | Άγνωστες |
| Διάρροια | Συχνές | Άγνωστες |
| Δυσφαγία |  | Άγνωστες |
| Ξηροστομία |  | Άγνωστες |
| Δωδεκαδακτυλικό έλκος |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος |  | Άγνωστες |
| Πεπτικό έλκος |  | Άγνωστες |
| Πολύποδας του ορθού |  | Άγνωστες |
| Ηπατοχολική διαταραχή  | Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική |  | Άγνωστες |
| Ίκτερος |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές δέρματος και του υποδόριου ιστού  | Αλωπεκία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Εκχύμωση |  | Άγνωστες |
| Εξάνθημα | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες | Όχι Συχνές |  |
| Ξηροδερμία |  | Άγνωστες |
| Αντίδραση από φωτοευαισθησία |  | Άγνωστες |
| Κνίδωση |  | Άγνωστες |
| Υπερίδρωση | Συχνές |  |
| Δερματίτιδα |  | Άγνωστες |
| Ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή τριχώματος | Όχι Συχνές |  |
| Κνησμός | Συχνές | Άγνωστες |
| Νυχτερινή εφίδρωση | Όχι Συχνές |  |
| Διαταραχές μελάγχρωσης |  | Άγνωστες |
| Βλάβη δέρματος |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Άλγος οστού | Όχι Συχνές |  |
| Μυαλγία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Οίδημα του οστού  |  | Άγνωστες |
| Αρθροπάθεια |  | Άγνωστες |
| Αρθραλγία | Συχνές | Άγνωστες |
| Μυϊκή αδυναμία  | Όχι Συχνές |  |
| Πόνος στα άκρα  | Όχι Συχνές |  |
| Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα |  | Άγνωστες |
| Τενοντοθηκίτιδα |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Ακράτεια ούρων |  | Άγνωστες |
| Δυσουρία | Όχι Συχνές |  |
| Πολυουρία  | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Επιτακτική ούρηση |  | Άγνωστες |
| Αιματουρία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Κατακράτηση ούρων | Όχι Συχνές |  |
| Σπασμός ουροδόχου κύστης |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή των ουροφόρων οδών |  | Άγνωστες |
| Απόφραξη ουροφόρων οδών |  | Άγνωστες |
| Πολυουρία | Όχι Συχνές |  |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Γυναικομαστία | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Ευαισθησία μαστού |  | Άγνωστες |
| Στυτική δυσλειτουργία | Συχνές |  |
| Ατροφία όρχεων | Συχνές | Άγνωστες |
| Άλγος όρχεων |  | Άγνωστες |
| Διόγκωση μαστού | Όχι Συχνές |  |
| Μαστωδυνία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή όρχεων |  | Άγνωστες |
| Οίδημα πέους |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή πέους |  | Άγνωστες |
| Άλγος προστάτη |  | Άγνωστες |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Άλγος | Συχνές | Άγνωστες |
| Θωρακικό άλγος | Όχι Συχνές |  |
| Οίδημα |  | Άγνωστες |
| Περιφερικό οίδημα | Συχνές |  |
| Εξασθένιση | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Κόπωση | Συχνές |  |
| Πυρεξία |  | Άγνωστες |
| Αντίδραση της θέσης ένεσης |  | Άγνωστες |
| Φλεγμονή της θέσης ένεσης | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Άλγος της θέσης ένεσης | Συχνές | Άγνωστες |
| Σκλήρυνση της θέσης ένεσης | Συχνές | Άγνωστες |
| Ερύθημα της θέσης ένεσης | Συχνές |  |
| Απόστημα της θέσης ένεσης άσηπτο |  | Άγνωστες |
| Αιμάτωμα της θέσης ένεσης |  | Άγνωστες |
| Ερεθισμός της θέσης ένεσης  | Όχι Συχνές |  |
| Ρίγη | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Όζος |  | Άγνωστες |
| Δίψα |  | Άγνωστες |
| Φλεγμονή  |  | Άγνωστες |
| Πυελική ίνωση |  | Άγνωστες |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Αιμοσφαιρίνη μειωμένη | Όχι Συχνές |  |
| Ουρία αίματος αυξημένη | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Κρεατινίνη αίματος αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Ασβέστιο αίματος αυξημένο | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη | Συχνές |  |
| Γαλακτική υδρογονάση αίματος αυξημένη | Πολύ συχνές |  |
| Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη | Όχι Συχνές |  |
| Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη | Συχνές |  |
| γ-Γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη  | Όχι Συχνές |  |
| Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό |  | Άγνωστες |
| Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας μυοκαρδίου |  | Άγνωστες |
| Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές |  | Άγνωστες |
| Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Κάλιο αίματος μειωμένο |  | Άγνωστες |
| Παρουσία πρωτεΐνης στα ούρα  | Όχι Συχνές |  |
| Αριθμός λευκοκυττάρων αυξημένος | Όχι Συχνές | Άγνωστες |
| Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος |  | Άγνωστες |
| Χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος |  | Άγνωστες |
| Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος |  | Άγνωστες |
| Καρδιακό φύσημα |  | Άγνωστες |
| Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα |  | Άγνωστες |
| Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων αυξημένος | Όχι Συχνές |  |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Κάταγμα σπονδυλικής στήλης |  | Άγνωστες |

***Γυναίκες:***

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη συχνότητά τους (πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα) από κλινικές μελέτες για την ενδομητρίωση, ινομυώματα της μήτρας και καρκίνο του μαστού και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Το κενό δείχνει ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε από αυτή τη συγκεκριμένη πηγή.

Εφόσον η οξική λευπρορελίνη έχει πολλαπλές ενδείξεις και, ως εκ τούτου, διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία δεν μπορεί να ισχύουν για κάθε ασθενή. Για την πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών δεν έχει τεκμηριωθεί η σχέση αίτιου / αιτιατού

Έχουν αναφερθεί σοβαρά φλεβικά και αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, πνευμονικής εμβολής, εμφράγματος του μυοκαρδίου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου. Παρά το γεγονός ότι αναφέρθηκε μία προσωρινή συσχέτιση σε κάποιες περιπτώσεις, οι περισσότερες εξ αυτών ήταν ασαφείς λόγω συνυπαρχόντων παραγόντων κινδύνου ή ταυτόχρονης χρήσης άλλων φαρμάκων. Είναι άγνωστο εάν υπάρχει σχέση αιτίου / αιτιατού μεταξύ της χρήσης των GnRH αγωνιστών και των περιστατικών αυτών.

**Μεταβολές στην οστική πυκνότητα**

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ασθενείς με ενδομητρίωση (έξι μήνες θεραπείας) ή ινομυώματα (τρεις μήνες θεραπείας) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με leuprorelin depot 3,75 mg. Στους ασθενείς με ενδομητρίωση η οστική πυκνότητα σπονδυλικής στήλης όπως μετρήθηκε με τη μέθοδο της απορρόφησης διπλής ενέργειας ακτίνων Χ (DEXA) μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 3,9% σε έξι μήνες συγκριτικά με την τιμή προ θεραπείας. Για τους ασθενείς αυτούς που ελέγχθηκαν σε έξι ή δώδεκα μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας, η μέση οστική πυκνότητα επανήλθε στο 2% της τιμής προ θεραπείας. Όταν το leuprorelin depot 3,75 mg χορηγήθηκε για τρεις μήνες σε ασθενείς με ινομυώματα η οστική πυκνότητα στη σπονδυλική στήλη όπως μετρήθηκε με τη μέθοδο της ποσοτικής ψηφιακής ακτινογραφίας (QDR) μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 2,7% συγκριτικά με την αρχική της τιμή. Έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας παρατηρήθηκε μια τάση προς ανάκαμψη.

**Πίνακας 2: Γυναικολογικές ενδείξεις**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Ενδομητρίωση (M86-031,** **M86-039,** **n = 166)** | **Ινομυώματα** **M86-034,** **M86­049,** **M86-062,** **M94-411,** **n = 167** | **Καρκίνος Μαστού (CPH-101, B02/EC008,** **n = 365)** | **Μετά την Κυκλοφορία** |
| **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Ανεπιθύμητη Ενέργεια** | **Συχνότητα** | **Συχνότητα** | **Συχνότητα** | **Συχνότητα** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη | Όχι συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Ρινίτιδα |  | Όχι συχνές |  |  |
| Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος  |  |  | Όχι συχνές |  |
| Πυελονεφρίτιδα  | Όχι συχνές |  |  |  |
| Δοθιήνας | Όχι συχνές |  |  |  |
| Ουρολοίμωξη |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Αιδοιοκολπική καντιντίαση |  |  |  |  |
| Γρίππη |  | Όχι συχνές |  |  |
| Φαρυγγίτιδα |  |  |  | Άγνωστες |
| Πνευμονία |  |  |  | Άγνωστες |
| Ρινοφαρυγγίτιδα |  |  | Συχνές |  |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | Καρκίνος δέρματος  |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Λευκοπενία |  |  | Όχι συχνές |  |
| Αναιμία |  |  |  | Άγνωστες |
| Σιδηροπενική αναιμία |  |  | Συχνές |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Αναφυλακτική αντίδραση  |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Βρογχοκήλη |  |  |  | Άγνωστες |
| Αποπληξία υπόφυσης |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανορεξία | Όχι συχνές |  | Όχι συχνές |  |
| Σακχαρώδης διαβήτης |  |  |  | Άγνωστες |
| Όρεξη αυξημένη | Όχι συχνές | Όχι συχνές | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Όρεξη μειωμένη |  |  | Συχνές |  |
| Υπογλυκαιμία  |  |  |  | Άγνωστες |
| Αφυδάτωση  |  |  |  | Άγνωστες |
| Υπερλιπιδαιμία |  |  |  | Άγνωστες |
| Υπερχοληστερολαιμία  | Συχνές |  |  |  |
| Υπερφωσφαταιμία |  |  |  | Άγνωστες |
| Υποπρωτεϊναιμία |  |  |  | Άγνωστες |
| Μη φυσιολογική αύξηση βάρους | Πολύ συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές |  |
| Μη φυσιολογική απώλεια βάρους | Συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Ασταθές συναίσθημα | Πολύ συχνές | Συχνές | Συχνές  |  |
| Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης |  |  | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Διαταραχή προσωπικότητας | Όχι συχνές  |  |  |  |
| Νευρικότητα | Πολύ συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Γενετήσια ορμή μειωμένη | Πολύ συχνές | Συχνές |  |  |
| Γενετήσια ορμή αυξημένη |  |  |  | Άγνωστες |
| Αϋπνία | Πολύ συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Διαταραχή ύπνου |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Κατάθλιψη | Πολύ συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Μείζων κατάθλιψη | Συχνές  |  |  |  |
| Άγχος | Συχνές  | Όχι συχνές  | Συχνές | Άγνωστες |
| Παραληρητική ιδέα | Όχι συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Σκέψη μη φυσιολογική | Όχι συχνές |  |  |  |
| Συγχυτική κατάσταση | Συχνές  |  |  |  |
| Διάθεση ευφορίας  | Όχι συχνές |  |  |  |
| Εχθρότητα | Συχνές  |  |  |  |
| Απάθεια | Όχι συχνές |  |  |  |
| Νευρικότητα /άγχος | Πολύ συχνές  |  |  |  |
| Ιδεασμός αυτοκτονίας |  |  |  | Άγνωστες |
| Απόπειρα αυτοκτονίας |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη | Πολύ συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Ζάλη θέσης |  |  | Συχνές |  |
| Κεφαλαλγία | Πολύ συχνές | Πολύ συχνές | Πολύ συχνές  | Άγνωστες |
| Παραισθησία | Συχνές | Συχνές | Συχνές | Άγνωστες |
| Λήθαργος |  |  |  | Άγνωστες |
| Υπνηλία | Όχι συχνές |  | Συχνές |  |
| Επηρεασμένη μνήμη |  |  |  | Άγνωστες |
| Αμνησία | Όχι συχνές |  |  |  |
| Δυσγευσία |  | Όχι συχνές |  | Άγνωστες |
| Υπαισθησία |  |  |  | Άγνωστες |
| Συγκοπή | Όχι συχνές  |  |  | Άγνωστες |
| Ημικρανία | Συχνές | Όχι συχνές |  |  |
| Υπερτονία | Συχνές | Συχνές |  |  |
| Αταξία | Όχι συχνές |  |  |  |
| Τρόμος |  |  | Συχνές |  |
| Περιφερική νευροπάθεια |  |  |  | Άγνωστες |
| Σπασμοί τοπικοί |  |  | Συχνές |  |
| Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο |  |  |  | Άγνωστες |
| Απώλεια συνείδησης |  |  |  | Άγνωστες |
| Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο |  |  |  | Άγνωστες |
| Παράλυση |  |  |  | Άγνωστες |
| Νευρομυοπάθεια |  |  |  | Άγνωστες |
| Σπασμός |  |  |  | Άγνωστες |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όραση θαμπή |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όχι συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Οπτική δυσλειτουργία | Συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Αμβλυωπία | Συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Πόνος του οφθαλμού | Όχι συχνές |  |  |  |
| Επιπεφυκίτιδα |  | Όχι συχνές | Συχνές |  |
| Ξηροφθαλμία |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Ίλιγγος | Συχνές |  |  |  |
| Εμβοές |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας |  |  |  | Άγνωστες |
| Καρδιακές διαταραχές | Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια |  |  |  | Άγνωστες |
| Αρρυθμία |  |  |  | Άγνωστες |
| Έμφραγμα του μυοκαρδίου |  |  |  | Άγνωστες |
| Ασταθής στηθάγχη |  |  |  | Άγνωστες |
| Ταχυκαρδία | Όχι συχνές | Όχι συχνές |  | Άγνωστες |
| Αίσθημα παλμών | Συχνές |  | Συχνές |  |
| Βραδυκαρδία |  |  |  | Άγνωστες |
| Αγγειακές διαταραχές  | Εξάψεις |  |  | Πολύ συχνές |  |
| Αγγειοδιαστολή | Πολύ συχνές | Πολύ συχνές |  |  |
| Λεμφοίδημα |  |  |  | Άγνωστες |
| Υπέρταση |  |  |  | Άγνωστες |
| Φλεβίτιδα |  |  |  | Άγνωστες |
| Θρόμβωση |  |  |  | Άγνωστες |
| Υπόταση |  |  |  | Άγνωστες |
| Κιρσός |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Υπεζωκοτική τριβή |  |  |  | Άγνωστες |
| Πνευμονική ίνωση |  |  |  | Άγνωστες |
| Επίσταξη | Όχι συχνές |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Δύσπνοια |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Αιμόπτυση |  |  |  | Άγνωστες |
| Δυσφωνία | Όχι συχνές |  |  |  |
| Βήχας |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Υπεζωκοτική συλλογή |  |  |  | Άγνωστες |
| Διήθηση πνεύμονα |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος |  |  |  | Άγνωστες |
| Συμφόρηση κόλπων του προσώπου |  |  |  | Άγνωστες |
| Στοματοφαρυγγικό άλγος |  |  | Συχνές |  |
| Πνευμονική εμβολή |  |  |  | Άγνωστες |
| Διάμεση πνευμονοπάθεια |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Δυσκοιλιότητα | Συχνές | Όχι συχνές | Συχνές | Άγνωστες |
| Ναυτία | Πολύ συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Έμετος |  | Όχι συχνές | Συχνές | Άγνωστες |
| Ναυτία και έμετος | Συχνές | Όχι συχνές |  |  |
| Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα |  |  |  | Άγνωστες |
| Διάταση της κοιλίας | Όχι συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Διάρροια | Συχνές | Συχνές | Συχνές | Άγνωστες |
| Δυσφαγία |  |  |  | Άγνωστες |
| Δυσπεψία | Όχι συχνές |  |  |  |
| Μετεωρισμός | Όχι συχνές | Συχνές |  |  |
| Γαστρίτιδα | Όχι συχνές |  |  |  |
| Ουλορραγία | Όχι συχνές |  |  |  |
| Ξηροστομία | Συχνές | Όχι συχνές |  | Άγνωστες |
| Κοιλιακό άλγος | Συχνές | Συχνές | Συχνές |  |
| Άλγος άνω κοιλιακής χώρας |  |  | Συχνές |  |
| Άλγος κάτω κοιλιακής χώρας  |  |  | Συχνές |  |
| Στοματίτιδα |  |  | Συχνές |  |
| Ακούσια προσπάθεια για έμετο |  |  | Συχνές |  |
| Δωδεκαδακτυλικό έλκος |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή του γαστρεντερικού |  |  |  | Άγνωστες |
| Κοιλιακή δυσφορία |  |  | Συχνές |  |
| Διαταραχή της γλώσσας |  |  | Συχνές |  |
| Πεπτικό έλκος |  |  |  | Άγνωστες |
| Πολύποδας του ορθού |  |  |  | Άγνωστες |
| Ηπατοχολική διαταραχή  | Ηπατική ευαισθησία | Όχι συχνές |  |  |  |
| Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική |  |  |  | Άγνωστες |
| Ίκτερος |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές δέρματος και του υποδόριου ιστού  | Ερύθημα |  |  | Συχνές |  |
| Αλωπεκία | Συχνές |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Εκχύμωση | Συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Ακμή | Πολύ συχνές |  | Συχνές |  |
| Σμηγματόρροια | Συχνές |  |  |  |
| Εξάνθημα | Συχνές | Συχνές |  | Άγνωστες |
| Εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες | Όχι συχνές |  |  |  |
| Ξηροδερμία | Συχνές | Συχνές |  | Άγνωστες |
| Αντίδραση από φωτοευαισθησία | Όχι συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Κνίδωση |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Οσμή δέρματος μη φυσιολογική |  | Όχι συχνές |  |  |
| Υπεριδρωσία | Συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές |  |
| Δερματίτιδα |  |  |  | Άγνωστες |
| Ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος |  |  |  | Άγνωστες |
| Υπερτρίχωση  | Συχνές | Όχι συχνές |  |  |
| Διαταραχή τριχώματος | Όχι συχνές |  |  |  |
| Κνησμός |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή όνυχα |  | Όχι συχνές |  |  |
| Δυσχρωματισμός δέρματος |  | Όχι συχνές |  |  |
| Νυκτερινοί ιδρώτες |  |  | Συχνές |  |
| Δερματίτιδα πομφολυγώδης |  | Όχι συχνές |  |  |
| Διαταραχές μελάγχρωσης |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Βλάβη δέρματος |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Άλγος οστού |  |  | Συχνές |  |
| Μυαλγία | Όχι συχνές | Συχνές |  | Άγνωστες |
| Οίδημα του οστού  |  |  |  | Άγνωστες |
| Αρθροπάθεια | Συχνές | Συχνές |  | Άγνωστες |
| Αρθραλγία | Συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Οσφυαλγία | Συχνές | Συχνές | Πολύ συχνές |  |
| Αρθρίτιδα | Όχι συχνές |  |  |  |
| Αυχενική ακαμψία | Συχνές |  |  |  |
| Αυχεναλγία | Συχνές |  | Συχνές |  |
| Mυϊκή αδυναμία |  |  | Συχνές |  |
| Μυοσκελετική δυσκαμψία |  |  | Συχνές |  |
| Περιαρθρίτιδα |  |  | Συχνές |  |
| Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα |  |  |  | Άγνωστες |
| Τενοντοθηκίτιδα |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Ακράτεια ούρων | Όχι συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Δυσουρία  | Συχνές |  |  |  |
| Πολυουρία  | Όχι συχνές |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Επιτακτική ούρηση |  |  |  | Άγνωστες |
| Αιματουρία |  |  |  | Άγνωστες |
| Νυκτουρία |  |  | Συχνές |  |
| Σπασμός ουροδόχου κύστης |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή των ουροφόρων οδών |  |  |  | Άγνωστες |
| Απόφραξη ουροφόρων οδών |  |  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Γυναικομαστία |  |  |  | Άγνωστες |
| Ευαισθησία μαστού |  |  |  | Άγνωστες |
| Κολπική αιμορραγία |  |  |  | Άγνωστες |
| Δυσμηνόρροια |  |  | Συχνές |  |
| Διαταραχές εμμήνου ρύσης |  | Όχι συχνές |  | Άγνωστες |
| Διόγκωση μαστού | Όχι συχνές |  |  |  |
| Συμφορητική διόγκωση μαστού | Όχι συχνές |  |  |  |
| Ατροφία μαστού | Συχνές |  |  |  |
| Έκκριση γεννητικών οργάνων | Συχνές |  |  |  |
| Γαλακτόρροια | Όχι συχνές |  |  |  |
| Μαστωδυνία | Συχνές | Συχνές |  | Άγνωστες |
| Άλγος πυέλου  | Συχνές | Όχι συχνές |  |  |
| Μητρορραγία |  | Όχι συχνές | Συχνές | Άγνωστες |
| Συμπτώματα εμμηνόπαυσης |  |  | Συχνές |  |
| Κολπίτιδα | Πολύ συχνές | Πολύ συχνές | Συχνές |  |
| Μηνορραγία |  | Όχι συχνές | Συχνές |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Άλγος | Συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Θωρακικό άλγος | Συχνές |  | Συχνές |  |
| Οίδημα | Συχνές |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Περιφερικό οίδημα | Συχνές |  | Συχνές |  |
| Οίδημα προσώπου | Όχι συχνές |  |  |  |
| Γενικευμένο οίδημα | Όχι συχνές |  |  |  |
| Εξασθένιση | Συχνές |  | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Κόπωση |  |  | Συχνές |  |
| Πυρεξία |  |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Αντίδραση της θέσης ένεσης | Όχι συχνές |  | Συχνές | Άγνωστες |
| Φλεγμονή της θέσης ένεσης |  |  |  | Άγνωστες |
| Μάζα της θέσης ένεσης | Όχι συχνές |  |  |  |
| Άλγος της θέσης ένεσης | Συχνές |  | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Σκλήρυνση της θέσης ένεσης |  |  | Πολύ συχνές | Άγνωστες |
| Κνησμός της θέσης ένεσης |  |  | Συχνές |  |
| Ερύθημα της θέσης ένεσης |  |  | Συχνές |  |
| Απόστημα της θέσης ένεσης άσηπτο |  |  |  | Άγνωστες |
| Αιμορραγία της θέσης ένεσης |  |  | Συχνές |  |
| Αιμάτωμα της θέσης ένεσης |  |  |  | Άγνωστες |
| Ρίγη | Συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Όζος |  |  |  | Άγνωστες |
| Υπερευαισθησία της θέσης ένεσης | Όχι συχνές |  |  |  |
| Δίψα | Συχνές |  |  | Άγνωστες |
| Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης |  |  | Πολύ συχνές |  |
| Αίσθηση θερμού  |  |  | Πολύ συχνές |  |
| Ευερεθιστότητα  |  |  | Συχνές |  |
| Αίσθημα κακουχίας |  |  | Συχνές |  |
| Κατάσταση επιδεινωθείσα |  | Όχι συχνές |  |  |
| Φλεγμονή |  |  |  | Άγνωστες |
| Πυελική ίνωση |  |  |  | Άγνωστες |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Ουρία αίματος αυξημένη |  |  |  | Άγνωστες |
| Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο |  |  |  | Άγνωστες |
| Κρεατινίνη αίματος αυξημένη |  |  |  | Άγνωστες |
| Ασβέστιο αίματος αυξημένο |  |  |  | Άγνωστες |
| Θερμοκρασία σώματος αυξημένη |  |  | Όχι συχνές |  |
| Ηλεκτροκαρδιογράφημα μη φυσιολογικό |  |  |  | Άγνωστες |
| Ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας μυοκαρδίου |  |  |  | Άγνωστες |
| Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές |  | Συχνές |  | Άγνωστες |
| Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος |  |  |  | Άγνωστες |
| Κάλιο αίματος μειωμένο |  |  |  | Άγνωστες |
| Αριθμός λευκοκυττάρων αυξημένος |  |  |  | Άγνωστες |
| Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος |  |  |  | Άγνωστες |
| Χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος |  |  |  | Άγνωστες |
| Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος |  |  |  | Άγνωστες |
| Εργαστηριακή εξέταση μη φυσιολογική |  | Όχι συχνές |  |  |
| Καρδιακό φύσημα |  |  |  | Άγνωστες |
| Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη αυξημένη |  |  |  | Άγνωστες |
| Τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα |  |  |  | Άγνωστες |
| Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη |  |  |  | Άγνωστες |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Κάταγμα σπονδυλικής στήλη |  |  |  | Άγνωστες |

***Παιδιά:***

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τη συχνότητά τους (πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα) από κλινικές μελέτες για την Κεντρική Πρώιμη Ήβη και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Το κενό δείχνει ότι η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε από αυτή τη συγκεκριμένη πηγή.

**Πίνακας 3: Κεντρική Πρώιμη Ήβη**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **P90-053,** **M90-516, n=421)** | **Μετά την Κυκλοφορία** |
| **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Ανεπιθύμητη Ενέργεια** | **Συχνότητα** | **Συχνότητα** |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Λοίμωξη | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Ρινίτιδα | Όχι συχνές |  |
| Ουρολοίμωξη |  | Άγνωστες |
| Γρίπη  | Όχι συχνές |  |
| Φαρυγγίτιδα | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Πνευμονία |  | Άγνωστες |
| Παραρρινοκολπίτιδα | Όχι συχνές |  |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | Νεόπλασμα τραχήλου μήτρας | Όχι συχνές |  |
| Καρκίνος δέρματος  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Υπερευαισθησία | Όχι συχνές |  |
| Αναφυλακτική αντίδραση  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Πρώιμη ήβη | Όχι συχνές |  |
| Βρογχοκήλη | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Αποπληξία υπόφυσης |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Ανάπτυξη καθυστερημένη | Συχνές |  |
| Μη φυσιολογική αύξηση βάρους | Συχνές |  |
| Σακχαρώδης διαβήτης |  | Άγνωστες |
| Όρεξη αυξημένη | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Υπογλυκαιμία  |  | Άγνωστες |
| Αφυδάτωση  |  | Άγνωστες |
| Υπερλιπιδαιμία |  | Άγνωστες |
| Υπερφωσφαταιμία |  | Άγνωστες |
| Υποπρωτεϊναιμία |  | Άγνωστες |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Ασταθές συναίσθημα | Συχνές |  |
| Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης |  | Άγνωστες |
| Νευρικότητα | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Γενετήσια ορμή αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Αϋπνία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή ύπνου |  | Άγνωστες |
| Κατάθλιψη | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Άγχος |  | Άγνωστες |
| Παραληρητική ιδέα |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Ζάλη |  | Άγνωστες |
| Κεφαλαλγία | Συχνές | Άγνωστες |
| Παραισθησία |  | Άγνωστες |
| Λήθαργος |  | Άγνωστες |
| Υπνηλία | Όχι συχνές |  |
| Επηρεασμένη μνήμη |  | Άγνωστες |
| Δυσγευσία |  | Άγνωστες |
| Υπαισθησία |  | Άγνωστες |
| Συγκοπή | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Υπερκινησία | Όχι συχνές |  |
| Περιφερική νευροπάθεια |  | Άγνωστες |
| Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο |  | Άγνωστες |
| Απώλεια συνείδησης |  | Άγνωστες |
| Παράλυση |  | Άγνωστες |
| Νευρομυοπάθεια |  | Άγνωστες |
| Σπασμός |  | Άγνωστες |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όραση θαμπή |  | Άγνωστες |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Άγνωστες |
| Οπτική δυσλειτουργία |  | Άγνωστες |
| Αμβλυωπία |  | Άγνωστες |
| Ξηροφθαλμία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Εμβοές |  | Άγνωστες |
| Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας |  | Άγνωστες |
| Καρδιακές διαταραχές | Αρρυθμία |  | Άγνωστες |
| Ταχυκαρδία |  | Άγνωστες |
| Βραδυκαρδία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Αγγειακές διαταραχές  | Αγγειοδιαστολή | Συχνές |  |
| Λεμφοίδημα |  | Άγνωστες |
| Υπέρταση | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Θρόμβωση |  | Άγνωστες |
| Υπόταση |  | Άγνωστες |
| Υπέρταση |  | Άγνωστες |
| Περιφερική αγγειοπάθεια | Όχι συχνές |  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Επίσταξη | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Δύσπνοια |  | Άγνωστες |
| Βήχας |  | Άγνωστες |
| Άσθμα | Όχι συχνές |  |
| Διαταραχή αναπνευστικού συστήματος |  | Άγνωστες |
| Συμφόρηση κόλπων του προσώπου |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Δυσκοιλιότητα | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Ναυτία |  | Άγνωστες |
| Έμετος |  | Άγνωστες |
| Ναυτία και έμετος | Όχι συχνές |  |
| Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα |  | Άγνωστες |
| Διάταση της κοιλίας |  | Άγνωστες |
| Κοιλιακό άλγος |  | Άγνωστες |
| Διάρροια |  | Άγνωστες |
| Δυσφαγία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Ουλίτιδα | Όχι συχνές |  |
| Δυσπεψία | Όχι συχνές |  |
| Ξηροστομία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή του γαστρεντερικού |  | Άγνωστες |
| Πεπτικό έλκος |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές δέρματος και του υποδόριου ιστού  | Αλωπεκία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Εκχύμωση |  | Άγνωστες |
| Ακμή | Συχνές |  |
| Εξάνθημα | Συχνές | Άγνωστες |
| Ξηροδερμία |  | Άγνωστες |
| Αντίδραση από φωτοευαισθησία |  | Άγνωστες |
| Κνίδωση |  | Άγνωστες |
| Οσμή δέρματος μη φυσιολογική | Συχνές |  |
| Δερματίτιδα |  | Άγνωστες |
| Ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος |  | Άγνωστες |
| Υπερτρίχωση  | Όχι συχνές |  |
| Διαταραχή τριχώματος | Όχι συχνές |  |
| Κνησμός |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή όνυχα | Όχι συχνές |  |
| Λευκοδερμία | Όχι συχνές |  |
| Υπερτροφία δέρματος | Όχι συχνές |  |
| Πορφύρα | Όχι συχνές |  |
| Διαταραχές μελάγχρωσης |  | Άγνωστες |
| Βλάβη δέρματος |  | Άγνωστες |
| Εξάψεις  |  | Άγνωστες |
| Έξαψη  |  | Άγνωστες |
| Υπεριδρωσία  |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Μυαλγία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Οίδημα του οστού  |  | Άγνωστες |
| Αρθροπάθεια | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Μυοπάθεια | Όχι συχνές |  |
| Αρθραλγία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα |  | Άγνωστες |
| Τενοντοθηκίτιδα |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Ακράτεια ούρων | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Πολλακισουρία |  | Άγνωστες |
| Επιτακτική ούρηση |  | Άγνωστες |
| Αιματουρία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Γυναικομαστία | Συχνές | Άγνωστες |
| Κολπίτιδα | Συχνές |  |
| Ευαισθησία μαστού |  | Άγνωστες |
| Ατροφία όρχεων |  | Άγνωστες |
| Κολπική αιμορραγία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Διαταραχή τραχήλου μήτρας | Όχι συχνές |  |
| Δυσμηνόρροια | Όχι συχνές |  |
| Διαταραχές εμμήνου ρύσης | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Διόγκωση μαστού | Όχι συχνές |  |
| Έκκριση γεννητικών οργάνων | Όχι συχνές |  |
| Μαστωδυνία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Μητρορραγία |  | Άγνωστες |
| Διαταραχή όρχεων |  | Άγνωστες |
| Επίκτητη θηλεοποίηση | Όχι συχνές |  |
| Άλγος προστάτη |  | Άγνωστες |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Άλγος | Συχνές | Άγνωστες |
| Θωρακικό άλγος  |  | Άγνωστες |
| Οίδημα |  | Άγνωστες |
| Περιφερικό οίδημα | Όχι συχνές |  |
| Εξασθένιση |  | Άγνωστες |
| Πυρεξία | Όχι συχνές | Άγνωστες |
| Αντίδραση της θέσης ένεσης | Συχνές | Άγνωστες |
| Φλεγμονή της θέσης ένεσης |  | Άγνωστες |
| Άλγος της θέσης ένεσης |  | Άγνωστες |
| Σκλήρυνση της θέσης ένεσης |  | Άγνωστες |
| Απόστημα της θέσης ένεσης άσηπτο |  | Άγνωστες |
| Αιμάτωμα της θέσης ένεσης |  | Άγνωστες |
| Υπερτροφία | Όχι συχνές |  |
| Ρίγη |  | Άγνωστες |
| Όζος |  | Άγνωστες |
| Δίψα |  | Άγνωστες |
| Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης | Όχι συχνές |  |
| Αύξηση βάρους  |  | Άγνωστες |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Ουρία αίματος αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Ουρικό οξύ αίματος αυξημένο |  | Άγνωστες |
| Κρεατινίνη αίματος αυξημένη |  | Άγνωστες |
| Αντιπυρηνικά αντισώματα θετικά | Όχι συχνές |  |
| Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη | Όχι συχνές |  |
| Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές |  | Άγνωστες |
| Αριθμός λευκοκυττάρων αυξημένος |  | Άγνωστες |
| Καρδιακό φύσημα |  | Άγνωστες |
| Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών | Κάταγμα σπονδυλικής στήλη |  | Άγνωστες |

**4.9 Υπερδοσολογία**

Στους αρουραίους η υποδόρια χορήγηση δόσεων, μεγαλυτέρων κατά 200-500 φορές από τις συνιστώμενες στον άνθρωπο, βάσει του σωματικού βάρους, οδήγησε σε δύσπνοια, ελάττωση της δραστηριότητας και τοπικό ερεθισμό στη σημείο της ένεσης. Δεν υπάρχει προς το παρόν, ένδειξη ότι τα φαινόμενα αυτά μπορεί να έχουν κάποια σημασία στην κλινική πράξη. Σε πρώιμες κλινικές δοκιμασίες σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτου με ημερήσιες δόσεις οξικής λευπρορελίνης της τάξεως των 20 mg για θεραπεία 2 ετών και επάνω, δεν παρατηρήθηκαν διαφορετικές παρενέργειες απ’ αυτές με 1 mg ημερησίως.

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: L02AE02

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Η οξική λευπρορελίνη, αγωνιστής της GnRH, είναι ένα συνθετικό εννεαπεπτίδιο ανάλογο της φυσικής εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH ή LH-RH). Το ανάλογο αυτό εκδηλώνει μεγαλύτερη δραστικότητα από εκείνη της φυσικής ορμόνης. Χημικώς ορίζεται ως Ο-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 ως αποτέλεσμα την καταστολή της παραγωγής στεροειδών από τις ωοθήκες 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 επίμυς Noble και Dunning καθώς και όγκων του μαστού προκαλούμενων με DMBA σε θηλυκούς επίμυς), 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 ατροφία των οργάνων του αναπαραγωγικού συστήματος που εξαρτώνται από τη δράση αυτών των στεροειδών (προστάτης, κλπ). Οι όγκοι του προστάτη επηρεάζονται από τη δράση των ανδρογόνων. Στον άνθρωπο, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση οξικής λευπρορελίνης οδηγεί στην ελάττωση των επιπέδων των ανδρογόνων και αποτελεί εναλλακτική επιλογή για την αντιμετώπιση του ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη.

Στον άνθρωπο, η χορήγηση οξικής λευπρορελίνης οδηγεί σε αρχική αύξηση των επιπέδων των γοναδοτροφινών (FSH και LH) 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 της LΗ, της FSH και των φυλετικών στεροειδών. Στους άνδρες, η τεστοστερόνη μειώνεται σε επίπεδα προεφηβικά ή ευνουχισμού. Στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση, τα οιστρογόνα μειώνονται σε μετεμμηνοπαυσιακά επίπεδα. Αυτές οι ορμονικές μεταβολές προκύπτουν στις 30 ημέρες που ακολουθούν την έναρξη της θεραπείας με τις συνιστώμενες δόσεις.

**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. Η οξική λευπρορελίνη απορροφάται ευρέως μετά από υποδόρια ένεση.

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσεων των 3,75 mg είτε υποδορίως είτε ενδομυϊκώς σε ασθενείς με καρκίνο προστάτου, οι μέσες συγκεντρώσεις οξικής λευπρορελίνης στο πλάσμα ήταν 0.7 ng/ml στις 15-30 ημέρες. Δεν διαπιστώθηκε άθροιση του φαρμάκου.

Σε 11 προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με καρκίνο του μαστού μετρήθηκαν τα επίπεδα της οξικής λευπρορελίνης 3,75 mg στον ορό για 12 εβδομάδες. Τα μέσα επίπεδα οξικής λευπρορελίνης ήταν άνω των 0,1 ng/ml μετά από 4 εβδομάδες και παρέμειναν σταθερά μετά από επανάληψη της ένεσης (στις 8 και 12 εβδομάδες). Δεν υπήρξε τάση συσσώρευσης του φαρμάκου.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της οξικής λευπρορελίνης σε σταθερή 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 1 mg οξικής λευπρορελίνης, η μέση γενική κάθαρση ήταν 6,7 L/h με μια τελική ημιπερίοδο κάθαρσης της τάξης των τριών ωρών σε δι-διαμερισματικό μοντέλο.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η 14C-σεσημασμένη leuprorelin μεταβολίσθηκε σε μικρότερα αδρανή πεπτίδια, ένα πενταπεπτίδιο (Μεταβολίτης Ι), τριπεπτίδια (Μεταβολίτες ΙΙ και ΙΙΙ) και ένα διπεπτίδιο (Μεταβολίτης IV). Αυτά τα πεπτίδια μπορούν να μεταβολίζονται περαιτέρω.

Οι συγκεντρώσεις του κύριου μεταβολίτη (Μ-Ι) 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. Μια εβδομάδα μετά από τη χορήγηση, οι μέσες συγκεντρώσεις του Μ-Ι ήταν της τάξης του 20% της μητρικής ουσίας.

Απέκκριση

Μετά από χορήγηση οξικής λευπρορελίνης υπό μορφή depot 3,75 mg σε τρεις ασθενείς, λιγότερο του 5% της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στα ούρα ως μητρική ουσία και μεταβολίτης Μ-Ι, μετά από 27 ημέρες.

Μια κλινική μελέτη διεξήχθη σε παιδιά για τον έλεγχο της φαρμακοκινητικής της οξικής λευπρορελίνης 3,75mg depot στην θεραπεία της πρώιμης ήβης. Τα επίπεδά της στο πλάσμα μετρήθηκαν πριν από κάθε χορήγησή του με τη μέθοδο RIA στις 4, 12 και 24 εβδομάδες θεραπείας. Τα ανιχνεύσιμα επίπεδα του φαρμάκου ήταν συγκεντρώσεις > 0.1 ng/ml. Μέσες τιμές σε 21 ασθενείς ήταν 1,22 ng/ml, 1,114 ng/ml και 1,10 ng/ml κατά τη 4, 12 και 24 εβδομάδα αντίστοιχα.

Σε μια κλινική μελέτη σε 22 παιδιά με κεντρική πρώιμη ήβη, δόσεις της οξικής λευπρορελίνης χορηγήθηκαν κάθε 4 εβδομάδες. Τα επίπεδα της οξικής λευπρορελίνης στο πλάσμα ανά ομάδα σωματικού βάρους προσδιορίστηκαν ως ακολούθως:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Βάρος ασθενούς****(Kg)** | **Μέσος Όρος βάρους σώματος / ομάδα** | **Δόση****(mg)** | **Κατώτερα μέσα επίπεδα λευπρορελίνης στο πλάσμα****±SD (ng/ml)\*** |
| 20,2 έως 27,0 | 22,7 | 7,5 | 0,77±0,33 |
| 28,4 έως 36,8 | 32,5 | 11,25 | 1,25±0,06 |
| 39,3 έως 57,5 | 44,2 | 15 | 1,59±0,65 |
| *\* μέσες τιμές ανά ομάδα που προσδιορίσθηκαν την 4η εβδομάδα αμέσως πριν την επανάληψη της δόσης. Τα επίπεδα φαρμάκου στις 12 και 24 εβδομάδες ήταν παρόμοια με αυτά των 4 εβδομάδων.* |

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 μια δοσοεξαρτώμενη αύξηση καλοήθους υπερπλασίας και καλοηθών 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 μεταλλαξιογόνου 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.

Κλινικές μελέτες με σκοπό την αξιολόγηση της αντιστρεπτότητας της γονιμότητας σε παιδιά δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

**Τερατογένεση**

Μελετήθηκε η τερατογενετική ικανότητα της οξικής λευπρορελίνης σε αρουραίους και κουνέλια. Θηλυκά αρουραίων έλαβαν κατά την 6η έως 15η ημέρα της κυήσεως καθημερινές υποδόριες ενέσεις είτε φυσιολογικού ορρού 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 κύησης, καθημερινές υποδόριες ενέσεις είτε φυσιολογικού ορρού είτε δόσεων οξικής λευπρορελίνης των 0.1, 0.3 ή 1 mcg/kg. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμβρυϊκών 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 μια μελέτη όπου χορηγήθηκε σε κουνέλια κατά την 6η ημέρα της κυήσεως και σε δόσεις των 0.00024, 0.0024 και 0.024 mg/kg (1/600 έως 1/6 της δόσεως του ανθρώπου), το Leuprorelin Acetate προκάλεσε μια ανάλογη με τη δόση αύξηση μειζόνων εμβρυϊκών 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 (0.024 mg/kg). Η επίπτωση στην εμβρυϊκή θνησιμότητα αποτελεί λογική συνέπεια της τροποποίησης των ορμονικών επιπέδων από το φάρμακο.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Gelatin, Copolymer (DL-Lactic Acid /Glycolic Acid, 75:25)\*\*, Mannitol.

\*\*M.W. 10000

ΔΙΑΛΥΤΗΣ: (per Ampoule 2 ml)

Carmellose Sodium, Mannitol, Polysorbate 80, Water for injection.

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν αναφέρονται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

36 μήνες σε θερμοκρασία ≤25οC.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μετά την ανασύσταση, παρ’ όλο που το διάλυμα παραμένει σταθερό επί ένα 24ωρο, πρέπει να αχρηστευθεί εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, διότι το προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο με τη δραστική ουσία: Colorless Type I glass vial (χωρητικότητας 9 ml) με σιλικοναρισμένο ελαστικό πώμα, και πώμα ασφαλείας από αλουμίνιο και κάλυμμα από πολυπροπυλένιο.

Διαλύτης: Colorless 2 ml Type 1 glass ampoule.

Το προϊόν διατίθεται σε ΚΙΤ το οποίο περιέχει:

1. Το φιαλίδιο με τη δραστική ουσία

2. Τη φύσιγγα με τον διαλύτη

3. Μια σύριγγα

4. 1 βελόνα 23 gauge

5. Μια γάζα εμποτισμένη με αλκοόλ.

**6.6 Οδηγίες Χρήσης**

Το LEUPROL® 3,75 mg χορηγείται υποδορίως ή ενδομυϊκώς κάθε μήνα.

1. Χρησιμοποιήσατε σύριγγα με βελόνα 23 gauge και ανασύρατε 1,0 ml διαλύτη από την φύσιγγα. Εγχύσατε τον διαλύτη στο φιαλίδιο (έχει προβλεφθεί μεγαλύτερη ποσότητα διαλύτη από 1 ml. Η ποσότητα που περισσεύει αχρηστεύεται).

2. Ανακινήσατε καλά το περιεχόμενο του φιαλιδίου μέχρι να σχηματιστεί ένα ομοιογενές εναιώρημα γαλακτώδους χροιάς.

3. Αναρροφήσατε αμέσως ολόκληρο το περιεχόμενο του φιαλιδίου στην σύριγγα και ενέσατέ το αμέσως.

4. Μετά την ανασύστασή του, και εφόσον δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το προϊόν πρέπει να αχρηστευθεί επειδή δεν περιέχει συντηρητικά. Όπως και με τα άλλα ενέσιμα φάρμακα, το σημείο ένεσης πρέπει να αλλάζει τακτικά.

**ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

○ Χρησιμοποιείστε το φάρμακο αμέσως μετά την παρασκευή του.

○ Δεν υπάρχουν ειδικές υποχρεώσεις χρήσης και χειρισμού του προϊόντος.

○ Πετάξτε τη σύριγγα σύμφωνα με τους ισχύοντες κανόνες και διαδικασίες.

**6.7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΖΑΚ Α.Ε., Ναούσης 31 Βοτανικός, 104 47 Αθήνα, τηλ.210-34 18 890, φαξ 210-34 18 887.

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

55218/23-09-2010

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

19-12-2006

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**