

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prostaplant 5 mg εμφύτευμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 εμφύτευμα περιέχει 5 mg λευπρορελίνη (ως οξικό άλας)
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εμφύτευμα

Βιοδιασπώμενο λευκό προς κιτρινωπό ραβδίο σε σχήμα κυλίνδρου (μήκος 10 mm) σε προγεμισμένη σύριγγα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παρηγορητική θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ορμονοεξαρτώμενο καρκίνωμα του προστάτη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι μια μονήρης δόση 5 mg λευπρορελίνης μια φορά κάθε 3 μήνες. Η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται αφού επιτευχθεί υποχώρηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων.

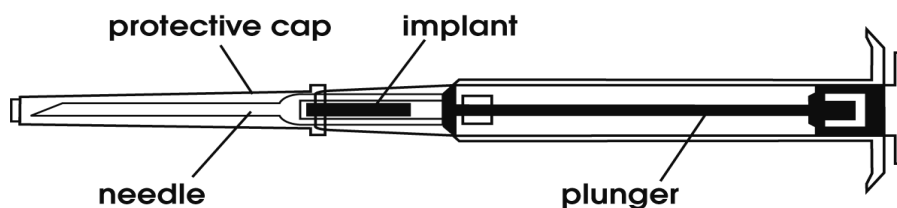
Εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η ημερομηνία χορήγησης αναβληθεί έως 4 εβδομάδες, το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται για την πλειονότητα των ασθενών (βλ. 5.2. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

Τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στην αντινεοπλασματική θεραπεία.

Το εμφύτευμα εισάγεται υποδόρια εντός του δέρματος της κοιλιακής χώρας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

Οδηγίες χρήσης



1. Απολυμάνετε την περιοχή της ένεσης στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα κάτω από τη γραμμή του αφαλού.
2. Απομακρύνετε την σύριγγα από τον στείρο σάκο και ελέγξτε εάν φαίνεται το εμφύτευμα μέσα στην κάνη της σύριγγας. Εάν χρειαστεί, βάλτε την σύριγγα μπροστά από φως για να δείτε καλύτερα ή ανακινείστε την ελαφρά.
3. Τραβήξτε το έμβολο της σύριγγας **εντελώς προς τα πίσω μέχρι το τέρμα**. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας θα το ακούσετε αρκετές φορές να κάνει «κλικ». Στη συνέχεια απομακρύνετε το προστατευτικό πώμα από τη βελόνη.
Προσοχή: Το έμβολο μπορεί να σπρωχθεί προς τα εμπρός έτσι ώστε να ενεθεί το εμφύτευμα μόνο εάν

είχε προηγουμένως **τραβηχτεί εντελώς προς τα πίσω μέχρι το τέρμα!**

4. Κρατήστε το κυρίως σώμα της σύριγγας με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι ανασηκώστε το δέρμα του ασθενούς σε πτυχή. Εισάγετε ολόκληρη τη βελόνη με μια ελαφρά κλίση, σχεδόν παράλληλα ως προς το δέρμα με το άνοιγμα της βελόνης που βρίσκεται μέσα στον υποδόριο ιστό του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος κάτω από τη γραμμή του αφαλού να έχει φορά προς τα πάνω.
5. Τραβήξτε προσεκτικά τη σύριγγα περίπου 1 εκατοστό προς τα πίσω (κανάλι τρυπήματος του εμφυτεύματος). Για να ενέσετε το εμφύτευμα στο κανάλι τρυπήματος του εμφυτεύματος, σπρώξτε το έμβολο εντελώς προς τα εμπρός μέχρι να εφαρμόσει στη θέση του και να ακούσετε ένα «κλικ».
6. Αποσύρατε τη βελόνη. Για να διασφαλίσετε πως το εμφύτευμα έχει ενεθεί σωστά, ελέγξτε ότι το γαλάζιο άκρο του εμβόλου είναι ορατό στην άκρη της βελόνης.

Τα επίπεδα του PSA και της ολικής τεστοστερόνης στον ορό θα πρέπει να προσδιορίζονται κατά την έναρξη και έπειτα από χρήση 3 μηνών του Prostavant 5 mg εμφύτευμα. Το προστατικό καρκίνωμα είναι ευαίσθητο ως προς τα ανδρογόνα όταν οι συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης βρίσκονται σε επίπεδο ευνουχισμού ($\leq 0,5$ ng/ml) έπειτα από 3 μήνες και η τιμή του PSA έχει μειωθεί. Μια πρόωμη αξιοσημείωτη πτώση στην τιμή του PSA (περί το 80% της αρχικής τιμής) μπορεί να θεωρηθεί ως καλός προγνωστικός δείκτης σε ότι αφορά τη μακροχρόνια ανταπόκριση στην απόσυρση των ανδρογόνων. Στην περίπτωση αυτή ενδείκνυται η χορήγηση για εξάλειψη ορμονικής δράσης (π.χ. το Prostavant 5 mg εμφύτευμα). Όταν οι τιμές του PSA παραμένουν αμετάβλητες ή έχουν αυξηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καταστολή της τεστοστερόνης, το προστατικό καρκίνωμα είναι μη ευαίσθητο στα ανδρογόνα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, δεν ενδείκνυται η συνέχιση της εξάλειψης ορμονικής δράσης.

Εάν, ωστόσο, ο ασθενής έχει δείξει κλινική ανταπόκριση (π.χ. βελτίωση ως προς την συμπτωματολογία του άλγους και τις ενοχλήσεις λόγω δυσουρίας, μείωση στο μέγεθος του προστατικού αδένου), θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο το αρνητικό αποτέλεσμα να είναι ψευδές. Σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, η χορήγηση του Prostavant 5 mg εμφύτευμα θα πρέπει να συνεχίζεται για ακόμη 3 μήνες και να επανεξετάζεται η τιμή του PSA. Επιπλέον, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ως προς τα κλινικά του συμπτώματα.

Κατά κανόνα, η θεραπεία του προχωρημένου, ορμονο-εξαρτώμενου προστατικού καρκινώματος με το Prostavant 5 mg εμφύτευμα χρειάζεται τη λήψη μακροχρόνιας αγωγής.

Η επιτυχία της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα (ιδιαίτερα όταν υπάρχουν σημεία εξέλιξης της νόσου παρά τη χορήγηση επαρκούς θεραπείας) μέσω κλινικών εξετάσεων (δακτυλική εξέταση του προστατικού αδένου μέσω του ορθού, υπερηχογράφημα, σπινθηρογράφημα οστών, αξονική τομογραφία) και μέσω παρακολούθησης των επιπέδων της φωσφατάσης και/ ή του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησια στην λευπρορελίνη ή σε άλλα ανάλογα της GnRH ή στο polylactic acid).

Η θεραπεία με το Prostavant 5 mg εμφύτευμα δεν ενδείκνυται σε περιπτώσεις που τα καρκινώματα δείχνουν να μην είναι ορμονοεξαρτώμενα.

Μετά το χειρουργικό ευνουχισμό, το Prostavant 5 mg εμφύτευμα δεν προκαλεί περαιτέρω μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης.

Το Prostavant 5 mg εμφύτευμα αντενδείκνυται στις γυναίκες και στους παιδιατρικούς ασθενείς.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χρήση του Prostataplan 5 mg εμφύτευμα θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ενός ιατρού με εμπειρία στην αντικαρκινική θεραπεία ο οποίος διαθέτει τον κατάλληλο εξοπλισμό για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Η λευπρορελίνη προκαλεί μία παροδική αύξηση στη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ορό κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συσχετίζεται με μία έξαρση της αύξησης του όγκου και μπορεί να περιλαμβάνει επιδείνωση των συμπτωμάτων ή την εμφάνιση νέων συμπτωμάτων (εμφάνιση ή επιδείνωση του άλγους στα οστά, της απόφραξης των ουροφόρων οδών και των συνεπειών της, της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού, της αδυναμίας ή παραισθησίας στα πόδια, του λεμφοειδήματος). Τα συμπτώματα αυτά συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μίας έξαρσης, μπορεί να χορηγηθεί αγωγή με ένα αντιανδρογόνο η οποία θα ξεκινά 3 ημέρες πριν από τη χορήγηση της θεραπείας της λευπρορελίνης και θα συνεχίζεται για τις πρώτες 2 έως 3 εβδομάδες της θεραπείας. Υπάρχουν αναφορές πως αυτό προλαμβάνει τις αρνητικές επιπτώσεις της αύξησης της τεστοστερόνης στον ορό που παρατηρείται στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Οι ασθενείς με μεταστάσεις στους σπονδύλους ή στον εγκέφαλο και/ή εκείνοι που εμφανίζουν απόφραξη των ουροφόρων οδών θα πρέπει να υποβάλλονται σε ιδιαίτερα στενή παρακολούθηση κατά προτίμηση μέσα σε νοσοκομείο, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκαν συμπίεση του νωτιαίου μυελού και μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Η παρακολούθηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό εξαρτάται από τη μέθοδο του ελέγχου που γίνεται. Το είδος και η ακρίβεια της μεθόδου του ελέγχου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη λήψη κλινικών και θεραπευτικών αποφάσεων.

Οι ασθενείς ενδέχεται να υποστούν μεταβολικές αλλαγές (π.χ. δυσανεξία στη γλυκόζη ή επιδείνωση υπάρχοντος διαβήτη) και καρδιαγγειακές διαταραχές. Η κατάσταση των ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για μεταβολικές ή καρδιαγγειακές διαταραχές θα πρέπει να εκτιμάται προσεκτικά πριν από την έναρξη της θεραπείας και οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται επαρκώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας στήριξης ανδρογόνων.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης
Δεν έχουν γίνει γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλους παράγοντες.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Το Prostataplan 5 mg εμφύτευμα προορίζεται για χρήση μόνο από άρρενες ασθενείς.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Μέχρι να υπάρξουν πληρέστερες πληροφορίες, δίνεται η ακόλουθη οδηγία λόγω της κοινής παρουσίας κόπωσης ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η επίδραση ενδέχεται επίσης να οφείλεται στην υποκείμενη νεοπλασματική νόσο :

Ακόμα και όταν χρησιμοποιείται όπως έχει καθοριστεί, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι πιθανό να ελαττώσει την ικανότητα αντίδρασης σε βαθμό που να μειωθεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Αυτό συμβαίνει σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό σε συνδυασμό με το αλκοόλ.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ως αποτέλεσμα της απόσυρσης των ορμονών του φύλου, είναι πιθανόν να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται όπως παρακάτω:

Πολύ συχνές: $\frac{24}{12}$ 1/10

Συχνές: $\frac{24}{12}$ 1/100 έως < 1/10

Όχι συχνές: $\frac{24}{12}$ 1/1.000 έως < 1/100

Σπάνιες: $\frac{24}{12}$ 1/10.000 έως < 1/1.000

Πολύ σπάνιες: < 1/10.000

Μη γνωστές: δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη λευπρορελίνη είναι οι εξάψεις και η αυξημένη εφίδρωση. Αυτές εμφανίζονται με συχνότητα 40% και 30% αντιστοίχως.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Όχι συχνές: γενικές αλλεργικές αντιδράσεις (πυρετός, κνησμός, ηωσινοφιλία, δερματικό εξάνθημα. Πολύ σπάνιες : αναφυλακτικές αντιδράσεις)

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Συχνές: γυναικομαστία

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: ελαττωμένη όρεξη

Σπάνιες: μεταβολές στη διαβητική μεταβολική κατάσταση (αύξηση ή μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος)

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: κεφαλαλγία, παραισθησία

Σπάνιες: ίλιγγος, παροδική δυσγευσία

Πολύ σπάνιες: αποπληξία της υπόφυσης μετά την αρχική χορήγηση λευπρορελίνης σε ασθενείς με αδένωμα υπόφυσης*

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές: εξάψεις

Σπάνιες: μεταβολές στην πίεση του αίματος (υπέρταση ή υπόταση), θρόμβωση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Σπάνιες: πνευμονική εμβολή

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Συχνές: ναυτία

Όχι συχνές: διάρροια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: ξηρότητα δέρματος ή βλενογόννου

Σπάνιες: αλωπεκία

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Πολύ συχνές : οσταλγία

Συχνές : αρθραλγία ή ραχιαλγία, μυασθένια, άλγος περινέου, άλγος της άνω κοιλίας

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές : νυκτουρία, δυσουρία

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Πολύ συχνές: ελάττωση ή απώλεια της λίμπιντο και της σεξουαλικής ικανότητας, ελάττωση του μεγέθους των όρχεων

Όχι συχνές: πόνος των όρχεων

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: αυξημένη εφίδρωση, αντιδράσεις στη θέση της ένεσης, π.χ. ερυθρότητα, άλγος, οίδημα, φαγούρα που συνήθως υποχωρούν ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας

Συχνές : κόπωση, περιφερικό οίδημα, γενικευμένη κόπωση.

Άλλες

Πολύ συχνές: αύξηση βάρους

Συχνές : ελάττωση βάρους

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές : αύξηση της LDH, των τρανσαμινασών (ALT, AST), της α GT και της αλκαλικής φωσφατάσης, που μπορεί να είναι και εκδήλωση της υποκείμενης νόσου.

*Αποπληξία υπόφυσης:

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν σπάνια περιστατικά αποπληξίας υπόφυσης (ένα κλινικό σύνδρομο που εμφανίζεται δευτερογενώς ως προς το έμφραγμα του αδένου της υπόφυσης) μετά τη χορήγηση αγωνιστών της εκλυτικής ορμόνης της γοναδοτροπίνης. Στην πλειονότητα των περιστατικών αυτών, έγινε διάγνωση αδενώματος της υπόφυσης με την πλειονότητα των περιστατικών αποπληξίας της υπόφυσης να σημειώνεται εντός 2 εβδομάδων από τη χορήγηση της πρώτης δόσης και για μερικά περιστατικά εντός της πρώτης ώρας. Σε αυτά τα περιστατικά, τα συμπτώματα της αποπληξίας της υπόφυσης ήταν αιφνίδια κεφαλαλγία, έμετος, οπτικές διαταραχές, οφθαλμοπληγία, μεταβολές στο επίπεδο της νοητικής κατάστασης και μερικές φορές καρδιαγγειακή κατέρρευση. Χρειάστηκε να παρασχεθεί άμεση ιατρική φροντίδα.

Σημειώσεις

Η κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με το Prostatlant 5 mg εμφύτευμα μπορεί να παρακολουθηθεί με τη μέτρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης, της όξινης φωσφατάσης και του PSA (ειδικό προστατικό αντιγόνο) στον ορό. Τα επίπεδα της τεστοστερόνης αρχικά αυξάνονται με την έναρξη της θεραπείας, αλλά στη συνέχεια μειώνονται εντός χρονικού διαστήματος 2 εβδομάδων. Έπειτα από 2 - 4 εβδομάδες, επιτυγχάνονται επίπεδα τεστοστερόνης τα οποία είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται μετά από αμφίπλευρη ορχεκτομή και διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Η μακροχρόνια στέρσηση ανδρογόνων, είτε με χορήγηση αναλόγων της GnRH είτε με αμφίπλευρη ορχεκτομή, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μείωσης της πυκνότητας των οστών και μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η επικουρική χορήγηση ενός διφωσφονικού μπορεί να παρεμποδίσει την απομετάλλωση των οστών στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

Κατά την αρχική φάση της θεραπείας μπορεί να σημειωθεί αύξηση στα επίπεδα της όξινης φωσφατάσης, η οποία είναι παροδική. Γενικά, οι τιμές γίνονται φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές έπειτα από μερικές εβδομάδες.

Η λευπρορελίνη, όπως ισχύει και με άλλα ανάλογα των LH-RH, προκάλεσε μία παροδική αύξηση των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης στον ορό κατά τη διάρκεια της πρώτης ή των δύο πρώτων εβδομάδων θεραπείας. Για το λόγο αυτό, υπάρχει ο κίνδυνος ενδεχόμενης έξαρσης των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας στους ασθενείς με μεταστάσεις στους σπονδύλους και/ή με απόφραξη των ουροφόρων οδών ή με αιματουρία. Εάν σημειωθεί επιδείνωση των καταστάσεων αυτών, ενδέχεται να επέλθουν νευρολογικής φύσης προβλήματα όπως αδυναμία και/ή παραισθησία του κατώτερου τμήματος των άκρων ή επιδείνωση των συμπτωμάτων από το ουροποιητικό (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα δεν έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα δηλητηρίασης.

Ακόμη και σε ημερήσιες δόσεις που έφταναν τα 20 mg οξικής λευπρορελίνης, χορηγούμενης επί 2 έτη, οι οποίες χορηγήθηκαν κατά τις πρώτες κλινικές μελέτες, δεν βρέθηκαν άλλες (νέες) ανεπιθύμητες ενέργειες πέρα από εκείνες που παρατηρήθηκαν έπειτα από ημερήσια χορήγηση δόσης 1 mg ή τριμηνιαία χορήγηση δόσης 11,25 mg.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ορμόνες και συναφείς παράγοντες, ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών

Κωδικός ATC: L02AE02

Η οξική λευπρορελίνη, η δραστική ουσία του Prostatlant 5 mg εμφύτευμα, είναι ένα συνθετικό ανάλογο του φυσικού υποθαλαμικού εκλυτικού παράγοντα LHRH, ο οποίος ελέγχει την έκκριση των

γοναδοτροπινών ορμονών LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη) και FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη) από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Ο ρόλος αυτός των ορμονών είναι η διέγερση της σύνθεσης των στεροειδών στις γονάδες.

Σε αντίθεση με τη φυσιολογικά παραγόμενη LHRH, η οποία εκκρίνεται κατά ώσεις από τον υποθάλαμο, η οξική λευπρορελίνη – η οποία περιγράφεται και ως αγωνιστής της LHRH – αποκλείει με συνεχή τρόπο τους υποδοχείς της LHRH στον αδένα της υπόφυσης κατά τη μακροχρόνια θεραπευτική χορήγηση, προκαλώντας με αυτόν τον τρόπο την απευαισθητοποίησή τους έπειτα από την αρχική βραχυπρόθεσμη διέγερση («ρύθμιση προς τα κάτω»). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστρέψιμη καταστολή της έκκρισης της γοναδοτροπίνης, η οποία ακολουθείται από μία μείωση στα επίπεδα της τεστοστερόνης, επιδρώντας με αυτό τον τρόπο στην αύξηση του προστατικού ιστού ο οποίος είχε υποστεί καρκινοματώδεις εξαλλαγές. Αυτός ο ιστός κανονικά διεγείρεται από τη διυδροτεστοστερόνη, η οποία παράγεται μέσω της αναγωγής της τεστοστερόνης που συντελείται στα κύτταρα του προστάτη.

Η συνεχής χορήγηση της οξικής λευπρορελίνης οδηγεί σε μείωση ως προς τον αριθμό και/ή ως προς την ευαισθησία (η επονομαζόμενη «ρύθμιση προς τα κάτω») των υποδοχέων του αδένα της υπόφυσης, και κατά συνέπεια στη μείωση των επιπέδων της LH, της FSH και της DHT, με τα επίπεδα της τεστοστερόνης να μειώνονται με αυτόν τον τρόπο και να κυμαίνονται εντός του εύρους των τιμών ευνουχισμού. Το παραπάνω συμβαίνει χωρίς να σημειώνεται κάποια παροδική αύξηση στα επίπεδα της τεστοστερόνης όπως συμβαίνει μετά την πρώτη ένεση.

Κατά τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα καταδείχθηκε επίσης μία αντιανδρογόνο δράση και αναστολή της αύξησης των καρκινωμάτων του προστάτη.

Σύμφωνα με τις πειραματικές και με τις κλινικές μελέτες, η θεραπεία με την οξική λευπρορελίνη κάθε 3 μήνες, επάγει την αναστολή της έκκρισης της γοναδοτροπίνης έπειτα από την αρχική διέγερση.

Στον άνθρωπο, η υποδόρια χορήγηση της οξικής λευπρορελίνης προκαλεί μία αρχική αύξηση της LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη) και της FSH (θυλακιοτρόπος ορμόνη), η οποία χαρακτηρίζεται από μία παροδική άνοδο των επιπέδων της τεστοστερόνης και της διυδροτεστοστερόνης.

Επειδή σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε μία συσχετιζόμενη βραχυπρόθεσμη επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων εβδομάδων της θεραπείας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση επικουρικής αγωγής με αντιανδρογόνα στους άνδρες με καρκίνωμα του προστάτη.

Αντιθέτως, η μακροχρόνια θεραπεία με την οξική λευπρορελίνη προκαλεί σε όλους τους ασθενείς μείωση στα επίπεδα της LH και της FSH, με τα επίπεδα των ανδρογόνων στους άνδρες να είναι παρόμοια με εκείνα που επιτυγχάνονται έπειτα από αμφίπλευρη ορχεκτομή. Οι μεταβολές αυτές σημειώνονται 2-3 εβδομάδες μετά από την έναρξη της θεραπείας και είναι έκδηλες καθ' όλη τη χρονική διάρκεια της θεραπείας. Συνεπώς, η οξική λευπρορελίνη μπορεί να διερευνηθεί σε σχέση με την ορμονική ευαισθησία των προστατικών καρκινωμάτων και την ενδεχόμενη θεραπευτική αξία της ορχεκτομής. Εάν είναι απαραίτητο, η ορχεκτομή μπορεί να υποκατασταθεί από χορήγηση οξικής λευπρορελίνης κάθε 3 μήνες. Μέχρι σήμερα, είναι δυνατή η διατήρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης σε τιμές ευνουχισμού έπειτα από συνεχή χορήγηση οξικής λευπρορελίνης για χρονικό διάστημα 5 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δραστική ουσία, οξική λευπρορελίνη, απελευθερώνεται με συνεχή τρόπο από το πολυμερές γαλακτικού οξέος για χρονικό διάστημα έως 182 ημερών (26 εβδομάδες) έπειτα από την ένεση του βιοδιασπώμενου εμφυτεύματος Prostatect 5mg. Το πολυμερές απορροφάται με τον ίδιο τρόπο όπως ένα νήμα χειρουργικού ράμματος.

Μέσα σε 2 ώρες από την υποδόρια χορήγηση μιας δόσης Prostatect 5 mg εμφύτευμα, έχουν μετρηθεί μέγιστα επίπεδα λευπρορελίνης στον ορό 5216 pg/ml (5,2 ng/ml).

Η AUC κατά τη διάρκεια τρίμηνης θεραπείας με Prostatect 5 mg εμφύτευμα ήταν 32,4 ng/ml*d.

Ανιχνεύσιμα επίπεδα στον ορό είναι παρόντα για έως 182 ημέρες (26 εβδομάδες) μετά τη χορήγηση.

Ο όγκος κατανομής της λευπρορελίνης είναι 36 l στους άνδρες. Η ολική κάθαρση είναι 139,6ml/min.

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, τα επίπεδα της λευπρορελίνης ήταν εντός του εύρους που είχε παρατηρηθεί σε ασθενείς με υγιή νεφρά ή ήπαρ. Σε μερικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, μετρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα λευπρορελίνης στον ορό. Αυτή η παρατήρηση, όμως, δεν φαίνεται να έχει κάποια κλινική συσχέτιση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια.

Οι προκλινικές μελέτες με το Prostavant 5 mg εμφύτευμα έχουν καταδείξει επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες ήταν αναμενόμενες βάσει των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της λευπρορελίνης.

Δυναμικό καρκινογένεσης

Στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μία δόσοεξαρτώμενη αύξηση στα καρκινώματα της υπόφυσης, έπειτα από την υποδόρια ένεση δόσεων 0,6 - 4 mg/kg/ημέρα για 12 και 24 μήνες. Δεν παρατηρήθηκε παρόμοια δράση σε αρουραίους εντός χρονικού διαστήματος 24 μηνών.

Δυναμικό μεταλλαξιογένεσης

In vitro και *in vivo* μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με την οξική λευπρορελίνη για την ανίχνευση τυχόν γενετικών και χρωμοσωμικών μεταλλάξεων δεν κατέδειξαν δυνατότητα μεταλλαξιογένεσης.

Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Στις μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν στα κουνέλια, παρατηρήθηκαν αυξημένη εμβρυική θνησιμότητα και μειωμένο εμβρυικό βάρος. Οι επιδράσεις στην εμβρυική θνησιμότητα αποτελούν αναμενόμενες συνέπειες της φαρμακοδυναμικής δράσης αυτής της ουσίας.

Τοπική ανοχή

Οι μη-κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε σκύλους και σε κουνέλια αποκάλυψαν καλή τοπική ανοχή για το Prostavant 5 mg εμφύτευμα.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Polylactic acid

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα από πολυκαρβονικό εστέρα που φέρει έμβολο από συμπολυμερές ακρυλονιτριλοβουταδιενο-στυρενίου και βελόνη η οποία είναι σφραγισμένη εντός σάκου από σύνθετο φύλλο από polyethylene terephthalate/αλουμίνιο/PE.

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία διαδικασία:

Συσκευασίες που περιέχουν:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα με 1 εμφύτευμα 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας)
- 2 προγεμισμένες σύριγγες με 1 εμφύτευμα 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας) έκαστη
- 3 προγεμισμένες σύριγγες με 1 εμφύτευμα 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας) έκαστη
- 5 προγεμισμένες σύριγγες με 1 εμφύτευμα 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας) έκαστη

Συσκευασίες που γίνονται αποδεκτές για την Ελλάδα:

Συσκευασίες που περιέχουν:

- 1 προγεμισμένη σύριγγα με 1 εμφύτευμα 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας)
- 2 προγεμισμένες σύριγγες με 1 εμφύτευμα 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας) έκαστη
- 3 προγεμισμένες σύριγγες με 1 εμφύτευμα 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας) έκαστη

6.6 **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**
Καμία ειδική υποχρέωση

7 **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, Kundl, Αυστρία.

8 **ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

9 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΈΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

10 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**