

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

DEPLANDA 11.25 mg Εμφύτευμα σε προγεμισμένη σύριγγα

## **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε εμφύτευμα περιέχει 10.72 mg λευπρορελίνης (ως οξική λευπρορελίνη).  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε στην παράγραφο 6.1.

## **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Εμφύτευμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Λευκή έως υπόλευκη κυλινδρική ράβδος (κατά προσέγγιση διαστάσεις: μήκος 17.8 mm, διάμετρος 1.5 mm).

## **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το DEPLANDA χρησιμοποιείται στους άνδρες για τις ακόλουθες ενδείξεις:

Για τη συμπτωματική θεραπεία του προχωρημένου ορμονο-εξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη.

Για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου, ορμονο-εξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη, ως συμπληρωματική θεραπεία κατά τη διάρκεια και μετά την ακτινοθεραπεία.

### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

#### Δοσολογία

Χορηγείστε ένα εμφύτευμα μία φορά κάθε τρεις μήνες.

#### Τρόπος χορήγησης

Το DEPLANDA πρέπει να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες υγείας. Το DEPLANDA χορηγείται με υποδόρια ένεση κάτω από το κοιλιακό δέρμα.

Τα αποτελέσματα μελέτης σε ζώα (θρόμβωση μικρών αγγείων σε απόσταση από τη θέση της χορήγησης) δείχνουν ότι πρέπει να αποφεύγεται η τυχαία ενδο-αρτηριακή ένεση.

Μετά από περίπου 3 μήνες μπορεί συνήθως να προσδιοριστεί εάν ο προχωρημένος καρκίνος του προστάτη είναι ανδρογόνο-ευαίσθητος. Η κύρια διαγνωστική παράμετρος είναι η συγκέντρωση στον ορό των επιπέδων του προστατικού αντιγόνου (PSA), η οποία είναι συνήθως μεγαλύτερη από 10 ng/ml στο στάδιο του προχωρημένου όγκου. Η δοκιμή εξετάζει τη συμπεριφορά των επιπέδων PSA μετά από επαγόμενη από DEPLANDA στέρηση ανδρογόνου. Ως εκ τούτου, τόσο τα επίπεδα PSA όσο και η συνολική συγκέντρωση τεστοστερόνης στον ορό πρέπει να

προσδιοριστούν κατά την έναρξη και μετά από 3 μήνες χρήσης του DEPLANDA.

Το αποτέλεσμα της δοκιμής είναι θετικό όταν, μετά από 3 μήνες, οι συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης είναι σε επίπεδο ευνουχισμού (<0,5 ng/ml) και τα επίπεδα του PSA έχουν μειωθεί. Η καταγραφή της πρόωρης μείωσης των επιπέδων του PSA (περίπου 80% της αρχικής τιμής) μπορεί να θεωρηθεί ως καλός προγνωστικός δείκτης σε ότι αφορά τη μακροχρόνια ανταπόκριση στη στέρηση των ανδρογόνων. Στην περίπτωση αυτή ενδείκνυται η θεραπεία στέρησης ορμονών (π.χ. DEPLANDA).

Η δοκιμή είναι αρνητική όταν τα επίπεδα του PSA παραμένουν αμετάβλητα ή έχουν αυξηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε καταστολή της τεστοστερόνης.

Ωστόσο, εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει κλινική ανταπόκριση (π.χ. βελτίωση των συμπτωμάτων πόνου και δυσουρίας, μείωση του μεγέθους του προστάτη), πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος. Σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, η χορήγηση του DEPLANDA πρέπει να συνεχιστεί και τα επίπεδα του PSA να καθοριστούν και πάλι μετά από 3 μήνες. Επιπλέον, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά όσον αφορά τα κλινικά του συμπτώματα.

Η θεραπεία ασθενών με καρκίνο του προστάτη με ανάλογο ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) μπορεί να συνεχιστεί ακόμα και μετά την ανάπτυξη ανοχής στον ευνουχισμό, εξασφαλίζοντας τη συμμόρφωση με τις σχετικές οδηγίες.

Η θεραπεία του προχωρημένου, ορμονο-εξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη με DEPLANDA είναι συνήθως μια μακροχρόνια θεραπεία.

Κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι η τριετής θεραπεία στέρησης ανδρογόνων που χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με και μετά από ακτινοθεραπεία είναι προτιμότερη από μια εξαμήνη θεραπεία στέρησης ανδρογόνων σε τοπικά προχωρημένο ορμονο-εξαρτώμενο καρκίνο του προστάτη (βλ. επίσης παράγραφο 5.1). Οι ιατρικές οδηγίες συστήνουν μια διαιτητική έως τριετή πορεία θεραπείας στέρησης ανδρογόνων για ασθενείς (T<sub>3</sub> - T<sub>4</sub>) που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη λευπρορελίνη ή σε άλλα ανάλογα GnRH, στο πολυγαλακτικό οξύ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Επιβεβαιωμένα μη ορμονο-εξαρτώμενο καρκίνωμα.
- Το DEPLANDA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες και γενικά αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς με υπέρταση πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάθλιψης (που μπορεί να είναι σοβαρός) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με αγωνιστές της GnRH, όπως η λευπρορελίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αυτό και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα εάν εμφανιστούν συμπτώματα.

Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν παρατηρηθεί επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξική λευπρορελίνη και αυτά τα περιστατικά έχουν

αναφερθεί τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες με ή χωρίς ιστορικό επιληψίας, επιληπτικές κρίσεις ή παράγοντες κινδύνου για επιληπτικές κρίσεις.

Η χρήση του DEPLANDA μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στις δοκιμές ντόπινγκ (doping).

Έπειτα από χειρουργικό ευνουχισμό το DEPLANDA δεν προκαλεί περαιτέρω μείωση της συγκέντρωσης τεστοστερόνης.

Λόγω της σύντομης αύξησης της τεστοστερόνης στον ορό κατά την έναρξη της θεραπείας, η οποία μπορεί να εντείνει προσωρινά ορισμένα συμπτώματα της νόσου, οι ασθενείς με κίνδυνο νευρολογικών επιπλοκών, μετάστασης στη σπονδυλική στήλη και απόφραξης των ουροφόρων οδών θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αγωγής, όσον το δυνατόν περισσότερο, όπως οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς.

Η συμπληρωματική χορήγηση ενός κατάλληλου αντι-ανδρογόνου θα πρέπει να εξετάζεται για την αρχική φάση της θεραπείας, ώστε να μετριαστούν τα πιθανά επακόλουθα της αρχικής αύξησης των επιπέδων της τεστοστερόνης και της επιδείνωσης των κλινικών συμπτωμάτων («έκρηξη»).

Η επιτυχία της θεραπείας θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά (αλλά ιδιαίτερα εάν υπάρχουν σημεία εξέλιξης της νόσου παρά την κατάλληλη θεραπεία) μέσω κλινικών εξετάσεων (δακτυλική εξέταση του προστατικού αδένου μέσω του ορθού, υπερηχογράφημα, σπινθηρογράφημα οστών, αξονική τομογραφία) αλλά και μέσω παρακολούθησης των επιπέδων της φωσφατάσης και/ή του PSA και της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης στον ορό.

Η μακροχρόνια στέρηση ανδρογόνου από ανάλογα GnRH ή ορχεκτομή συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο απομεταλλώσεως των οστών η οποία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Μεταβολικές μεταβολές και καρδιαγγειακός κίνδυνος:

Τα επιδημιολογικά δεδομένα έδειξαν ότι η θεραπεία με ανάλογα GnRH συνδέεται με μεταβολές στον μεταβολισμό (μείωση της ανοχής στη γλυκόζη ή επιδείνωση του προϋπάρχοντος σακχαρώδη διαβήτη) και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων. Ωστόσο, τα μελλοντικά δεδομένα δεν επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ της θεραπείας με ανάλογα GnRH και την αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Οι ασθενείς με διαβήτη και εκείνοι που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μεταβολικών ή καρδιαγγειακών παθήσεων πρέπει να παρακολουθούνται καταλλήλως κατά τη διάρκεια της θεραπείας με DEPLANDA.

Η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT. Σε ασθενείς με ιστορικό ή παράγοντες κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT και σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5) οι γιατροί θα πρέπει συνεπώς να αξιολογήσουν προσεκτικά το λόγο οφέλους/κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsadedepointes) πριν την έναρξη της θεραπείας με DEPLANDA.

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

Επειδή η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του DEPLANDA με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsadedepointes) όπως αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας

IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή της κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη), μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να αξιολογηθεί με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το DEPLANDA δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες και γενικά αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η κόπωση είναι συχνή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, και μπορεί επίσης να οφείλεται στην υποκείμενη κακοήθεια. Ως εκ τούτου, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ακόλουθες προφυλάξεις μέχρι να καταστούν διαθέσιμα περαιτέρω στοιχεία:

Αυτό το φάρμακο μπορεί, ακόμη και όταν χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες, να μεταβάλλει την εγρήγορση σε τέτοιο βαθμό ώστε να μειώνεται η ικανότητα οδήγησης (ενεργός συμμετοχή στην οδική κυκλοφορία) ή η χρήση μηχανών. Αυτό το φαινόμενο είναι ιδιαίτερα έντονο σε συνδυασμό με το αλκοόλ.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Αρχικά, υπάρχει συνήθως μια βραχυπρόθεσμη αύξηση των επιπέδων της τεστοστερόνης στον ορό, η οποία μπορεί να επιδεινώσει προσωρινά ορισμένα συμπτώματα της νόσου (πόνος στα οστά ή αύξηση του πόνου των οστών, απόφραξη των ουροφόρων οδών και των συνεπειών της, συμπίεση του νωτιαίου μυελού, μυϊκή αδυναμία στα πόδια, λεμφικό οίδημα). Αυτή η αύξηση των συμπτωμάτων συνήθως υποχωρεί αυθόρμητα χωρίς να διακοπεί η χορήγηση του DEPLANDA.

Η στέρηση ορμονών του φύλου μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν βασίζονται στις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες

<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Όχι συχνές	Γενικές αλλεργικές αντιδράσεις (πυρετός, κνησμός, ηωσινοφιλία, δερματικό εξάνθημα)
Πολύ σπάνιες	Αναφυλακτικές αντιδράσεις
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Μειωμένη όρεξη, αύξηση της όρεξης
Σπάνιες	Μεταβολές στη διαβητική μεταβολική κατάσταση (αύξηση ή μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος)
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	

Συχνές	Κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, αλλαγές στη διάθεση
<b><i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i></b>	
Συχνές	Κεφαλαλγία, παραισθησία
Σπάνιες	Ύλιγγος, παροδική δυσγευσία
Πολύ σπάνιες	Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της ίδιας κατηγορίας ουσιών, έχουν υπάρξει αναφορές για πολύ σπάνιες περιπτώσεις αποπληξίας της υπόφυσης μετά την αρχική χορήγηση οξικής λευπρορελίνης σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης.
Μη γνωστές	Επιληπτικές κρίσεις
<b><i>Καρδιακές διαταραχές</i></b>	
Μη γνωστές	Παράταση του διαστήματος QT (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)
<b><i>Αγγειακές διαταραχές</i></b>	
Πολύ συχνές	Εξάνθειες
Σπάνιες	Μεταβολές στην πίεση του αίματος (υπέρταση ή υπόταση)
<b><i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i></b>	
Συχνές	Ναυτία/έμετος
Όχι συχνές	Διάρροια
<b><i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i></b>	
Όχι συχνές	Ξηρότητα δέρματος ή βλενογόννου, νυκτερινή εφίδρωση
Σπάνιες	Αλωπεκία
<b><i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i></b>	
Πολύ συχνές	Οστικός πόνος
Συχνές	Άλγος στις αρθρώσεις και/ή την πλάτη, μυϊκή αδυναμία
Μη γνωστές	Απομετάλλωση των οστών (βλ. παράγραφο 4.4)
<b><i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i></b>	
Συχνές	Νυκτουρία, δυσουρία, συχνουρία
Όχι συχνές	Κατακράτηση ούρων
<b><i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i></b>	
Πολύ συχνές	Μειωμένη ή απώλεια της γενετήσιας ορμής και της σεξουαλικής ικανότητας, μείωση του

	μεγέθους των όρχεων
Συχνές	Γυναικομαστία
Όχι συχνές	Άλγος όρχεων
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	
Μη γνωστές,	Διάμεση πνευμονοπάθεια
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Αυξημένη εφίδρωση, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, π.χ. ερυθρότητα, άλγος, οίδημα, κνησμός που συνήθως υποχωρεί ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας
Συχνές	Κόπωση, περιφερικό οίδημα
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Αύξηση σωματικού βάρους
Συχνές	Απώλεια βάρους, αύξηση της LDH, των τρανσαμινασών, της γ-GT και της αλκαλικής φωσφατάσης, που μπορεί να είναι επίσης εκδηλώσεις της υποκείμενης νόσου

*Ειδικές σημειώσεις:*

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με DEPLANDA θα πρέπει να παρακολουθείται μετρώντας τις συγκεντρώσεις της τεστοστερόνης στον ορό, 28 ημέρες μετά από κάθε ένεση που πραγματοποιείται και πριν από την επαναχορήγηση του DEPLANDA και επιπροσθέτως βάσει άλλων εργαστηριακών εξετάσεων όπως της όξινης φωσφατάσης και του PSA. Για παράδειγμα τα επίπεδα της τεστοστερόνης αρχικά αυξάνονται με την έναρξη της θεραπείας, αλλά στη συνέχεια μειώνονται εντός χρονικού διαστήματος δύο εβδομάδων. Μετά από δύο έως τέσσερις εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης φθάνουν σε επίπεδα παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται μετά από αμφίπλευρη ορχεκτομή και παραμένουν σε αυτό το επίπεδο καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Η αύξηση των επιπέδων όξινης φωσφατάσης μπορεί να παρατηρηθεί στην αρχική φάση της θεραπείας και είναι παροδικής φύσεως. Η όξινη φωσφατάση συνήθως επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα ή σχεδόν κανονικά επίπεδα μετά από λίγες εβδομάδες.

Αποστήματα στο σημείο της ένεσης εμφανίζονται σπάνια. Σε μία αναφορά αποστήματος στο σημείο της ένεσης, η απορρόφηση της λευπρορελίνης από το ενιόμενο εμφύτευμα φαίνεται να μειώνεται. Ως εκ τούτου, σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται να προσδιοριστούν τα επίπεδα τεστοστερόνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι στιγμής δεν έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα δηλητηρίασης.

Ακόμη και όταν χορηγήθηκαν δόσεις έως 20 mg οξικής λευπρορελίνης ημερησίως για δύο χρόνια - τα επίπεδα δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν στις αρχικές κλινικές μελέτες - δεν παρατηρήθηκαν άλλες ή νέες ανεπιθύμητες ενέργειες που διαφέρουν από αυτές που παρατηρούνται μετά από ημερήσια χορήγηση 1 mg ή τρίμηνη χορήγηση 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 DEPLANDA, είναι ένα συνθετικό ανάλογο του φυσικού υποθαλαμικού «εκλυτικού παράγοντα» GnRH, ο οποίος ελέγχει την έκκριση των γοναδοτροπινών ορμονών LH (ωχρινότροπος ορμόνη) και FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) από τον πρόσθιο λοβό του αδένα της υπόφυσης. Αυτές οι ορμόνες με τη σειρά τους διεγείρουν τη σύνθεση των στεροειδών στις γονάδες.

Σε αντίθεση με τη φυσιολογικά παραγόμενη GnRH, η οποία εκκρίνεται κατά ώσεις από τον υποθάλαμο, η οξική λευπρορελίνη – γνωστή και ως αγωνιστής της GnRH – αποκλείει με συνεχή τρόπο τους υποδοχείς της GnRH της υπόφυσης κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας και έπειτα από την αρχική βραχυχρόνια διέγερση, προκαλεί την απευαισθητοποίηση τους (μειωρύθμιση).

#### *Ανδρες*

Ως αποτέλεσμα υπάρχει αναστρέψιμη καταστολή της έκκρισης της γοναδοτροπίνης στην υπόφυση με επακόλουθη μείωση των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης στους άνδρες, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την ανάπτυξη του καρκινωμάτωσης ιστού του προστάτη που φυσιολογικά διεγείρεται από διυδροτεστοστερόνη, που σχηματίζεται από τη μείωση της τεστοστερόνης στα κύτταρα του προστάτη.

Η συνεχής χορήγηση της οξικής λευπρορελίνης οδηγεί σε μείωση ως προς τον αριθμό και/ή ως προς την ευαισθησία (μειωρύθμιση) των υποδοχέων της υπόφυσης και κατά συνέπεια στη μείωση των επιπέδων της LH, της FSH και της DHT. Αυτό προκαλεί τη μείωση των συγκεντρώσεων τεστοστερόνης σε επίπεδα ευνουχισμού.

Η αντιανδρογόνος δράση και αναστολή της αύξησης των καρκινωμάτων του προστάτη έχουν επίσης καταδειχθεί σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα.

Προκλινικές και κλινικές μελέτες, έχουν δείξει ότι η τρίμηνη θεραπεία με οξική λευπρορελίνη αναστέλλει την έκκριση της γοναδοτροπίνης έπειτα από την αρχική διέγερση.

Σε άνδρες, η υποδόρια χορήγηση οξικής λευπρορελίνης προκαλεί αρχική αύξηση της LH και της FSH, η οποία χαρακτηρίζεται από παροδική αύξηση των επιπέδων τεστοστερόνης και διυδροτεστοστερόνης.



Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, παρατηρήθηκε μια συσχετιζόμενη βραχυπρόθεσμη συμπτωματική επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων κατά τις πρώτες τρεις εβδομάδες, θα πρέπει συνεπώς να λαμβάνεται υπόψη η χορήγηση επικουρικής αγωγής με αντι-ανδρογόνο σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη.

Αντιθέτως, η μακροχρόνια θεραπεία με οξική λευπρορελίνη προκαλεί σε όλους τους ασθενείς μείωση στις συγκεντρώσεις της LH και της FSH, στους άνδρες παρατηρούνται συγκεντρώσεις ανδρογόνων παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται μετά από αμφίπλευρη ορχεκτομή. Αυτές οι αλλαγές συνήθως εμφανίζονται δύο έως τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Για το λόγο αυτό, η οξική λευπρορελίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να διερευνηθεί η ορμονική ευαισθησία του προστατικού καρκίνου και η ενδεχόμενη θεραπευτική αξία της ορχεκτομής. Σε επιλεγμένες περιπτώσεις η ορχεκτομή μπορεί να αντικατασταθεί με τριμηνιαία χορήγηση οξικής λευπρορελίνης. Μέχρι τώρα, ήταν δυνατό να διατηρηθούν τα επίπεδα τεστοστερόνης σε τιμές ευνουχισμού μετά από συνεχή χορήγηση οξικής λευπρορελίνης για χρονικό διάστημα 5 ετών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3 της οξικής λευπρορελίνης αξιολόγησε 263 ασθενείς με στάδιο T<sub>3</sub> - T<sub>4</sub> ή pT<sub>3</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub> τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη. 133 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό ακτινοθεραπείας και μακροχρόνιας θεραπείας στέρησης ανδρογόνου για 3 χρόνια και 130 ασθενείς έλαβαν 3 χρόνια θεραπείας στέρησης ανδρογόνου με μόνο οξική λευπρορελίνη.

Με βάση τα κριτήρια ASTRO (Phoenix), η 5ετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 60.9% (64.7%) στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας σε σύγκριση με 8.5% (15.4%) στην ομάδα που έλαβε μόνο ορμονοθεραπεία [p = 0.0001, (p = 0.0005)]. Με βάση τα κριτήρια ASTRO, ο κίνδυνος εξέλιξης ήταν 3.8 φορές μεγαλύτερος στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία ορμόνης (95% CI [2.17, 6.49]).

Η μέση κλινική ή βιοχημική επιβίωση χωρίς εξέλιξη, όπως ορίστηκε από το ASTRO, ήταν 641 ημέρες (95% CI [626,812]) στην ομάδα που έλαβε ADT μόνο έναντι 2804 ημερών (95% CI [2090, -], p <0,0001) στην ομάδα συνδυαστικής θεραπείας. Υπήρχαν επιπλέον στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εξέλιξη της τοπικής κατάστασης [HR 3.6 (95% CI [1.9, 6.8], p <0.0001)], της μεταστατικής εξέλιξης (p <0,018) και επιβίωσης χωρίς μετάσταση (p = 0.018) για την ομάδα της συνδυαστικής θεραπείας έναντι της ομάδας που έλαβε μόνο θεραπεία στέρησης ανδρογόνων.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι 3 χρόνια θεραπείας στέρησης ανδρογόνου με οξική λευπρορελίνη σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία υπερτερούσε της τριχρόνιας θεραπείας στέρησης ανδρογόνου με μόνο οξική λευπρορελίνη.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη έδειξαν πλεονέκτημα από την πρόσθετη θεραπεία με φάρμακα όπως αναστολείς της σύνθεσης ανδρογόνων (π.χ. οξική αμπιρατερόνη), αντι-ανδρογόνα (π.χ. ενζαλουταμίδη), ταζάνες (π.χ. δοσεταξέλη ή καμπαζιταξέλη) ή ραδιοθεραπευτικά (π.χ. ράδιο-223) επιπροσθέτως των αγωνιστών GnRH όπως η οξική λευπρορελίνη.

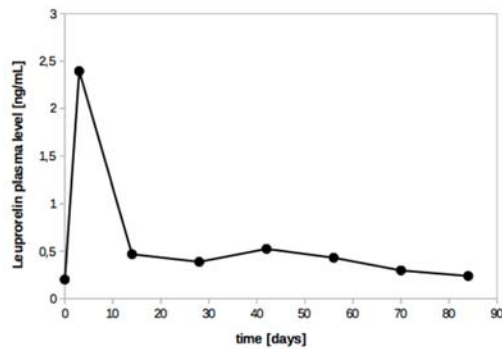
## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απελευθέρωση

Έπειτα από την ένεση του εμφυτεύματος, η δραστική ουσία, οξική λευπρορελίνη, απελευθερώνεται με συνεχή τρόπο για χρονικό διάστημα 3 μηνών. Τα πολυμερή απορροφούνται με τον ίδιο τρόπο, όπως ένα νήμα χειρουργικού ράμματος.

### Απορρόφηση

Στην εικόνα 1 παρουσιάζονται τα επίπεδα λευπρορελίνης στο πλάσμα σε άρρενες ασθενείς μετά από υποδόρια ένεση του DEPLANDA (εφάπαξ χορήγηση). Μετά από 3 ημέρες τα επίπεδα της λευπρορελίνης στο πλάσμα ήταν της τάξεως του  $2.39 \pm 1.15$  ng / mL. Ανιχνεύσιμα επίπεδα λευπρορελίνης στον ορό είναι παρόντα καθ' όλη την περίοδο εφαρμογής.



Εικόνα 1: Επίπεδα λευπρορελίνης στο πλάσμα [ng/mL] μετά από υποδόρια χορήγηση DEPLANDA σε άρρενες ασθενείς

#### Κατανομή και αποβολή

Ο όγκος κατανομής της λευπρορελίνης είναι 36 l στους άντρες και η ολική κάθαρση είναι 139.6 ml/min (προσδιορίζεται όταν χορηγείται οξική λευπρορελίνη με την μορφή εμφυτεύματος).

Επαναλαμβανόμενη δοσολογία προκαλεί σταθερή μείωση της συγκέντρωσης τεστοστερόνης σε επίπεδα ευνουχισμού, χωρίς η συγκέντρωση της τεστοστερόνης να δείχνει την παροδική αύξηση που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη ένεση.

#### *Ασθενείς με νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία*

Τα επίπεδα της λευπρορελίνης σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία ήταν παρόμοια με εκείνα που μετρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή/και ηπατική λειτουργία. Μερικοί ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έδειξαν υψηλότερα επίπεδα λευπρορελίνης στον ορό. Ωστόσο, αυτή η παρατήρηση φαίνεται ότι δεν έχει κλινική σημασία.

#### Βιοδιαθεσιμότητα

Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα μετά από 84 ημέρες για το DEPLANDA είναι 84.6%, υπολογιζόμενη με βάση τη σύγκριση με την AUC μιας ενδοφλέβιας ένεσης 1 mg οξικής λευπρορελίνης

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### ***Οξεία τοξικότητα (LD<sub>50</sub>)***

Η οξεία τοξικότητα της χορήγησης εμφυτεύματος μελετήθηκε σε αρσενικούς και θηλυκούς μύς και επίμους με τέσσερις οδούς (IP, IM, SC, PO). Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι σε δόσεις έως 2.000 ή 5.000 mg οξικής λευπρορελίνης.

#### ***Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης***

Έγιναν μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε επίμους και σκύλους για 13 εβδομάδες (υποδόρια ή ενδομυϊκή ένεση έως 8 mg οξικής λευπρορελίνης/kg σωματικού βάρους την εβδομάδα) και για 12 μήνες (υποδόρια χορήγηση μέχρι 32 mg οξικής λευπρορελίνης/kg σωματικού βάρους κάθε μήνα).

Όλα τα επίπεδα δόσης (η χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε ήταν 0.8 mg οξικής λευπρορελίνης/kg σωματικού βάρους ανά μήνα) συσχετίστηκαν με τοπικές δερματικές αλλοιώσεις στο σημείο της ένεσης και ατροφικές μεταβολές στα αναπαραγωγικά όργανα. Τα ηπατικά κύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων των αρουραίων εμφάνισαν κενोटόπια σε όλα τα επίπεδα δόσης. Οι παρατηρούμενες μεταβολές των αναπαραγωγικών οργάνων εξηγούνται από την ενδοκρινολογική δράση της ουσίας.

### **Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση και τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή**

#### **Καρκινογένεση**

Διετεείς μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε επίμυες και μυς. Οι επίμυες παρουσίασαν μια δόσοεξαρτώμενη αύξηση στα αδενώματα της υπόφυσης. Αυτά τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε επίμυες μετά από καθημερινή υποδόρια χορήγηση με δόσεις κυμαινόμενες από 0.6 έως 4 mg για 24 μήνες. Οι μυς δεν ανέπτυξαν αδενώματα υπόφυσης σε δόση 60 mg/kg/ημέρα για δύο χρόνια.

#### **Μεταλλαξιγένεση**

Οι *in vitro* και *in vivo* δοκιμές οξικής λευπρορελίνης που διεξήχθησαν για την ανίχνευση γονιδιακών και χρωμοσωμικών μεταλλάξεων δεν παρουσίασαν καμία ένδειξη μεταλλαξιογόνου δράσης.

#### **Γονιμότητα**

Μελέτες σε σεξουαλικά ώριμους θηλυκούς επίμυες που τους χορηγήθηκε δύο φορές ημερησίως οξική λευπρορελίνη 10 mg SC για 14 ημέρες ή 40 mg SC για 13 ημέρες εμφάνισαν αυξημένο βάρος των οργάνων της μήτρας και των ωοθηκών, αυξημένα επίπεδα ορμονών και εμφάνιση νέων ωχρών σωματίων μετά από την διακοπή χορήγησης της ουσίας.

Τριμηνιαίες μελέτες σε ανώριμους θηλυκούς και αρσενικούς επίμυες με συνεχή (200 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα) ή διαλείπουσα (0.8 ή 2.4 mg/kg σωματικού βάρους/μήνα) χορήγηση έδειξαν κανονική αναπαραγωγική συμπεριφορά κατά την περίοδο ανάρρωσης μετά τη θεραπεία. Η γενιά F<sub>1</sub> δεν παρουσίασε ανωμαλίες. Η αναπαραγωγική συμπεριφορά της γενιάς F<sub>1</sub> δεν μελετήθηκε.

Κλινικές και φαρμακολογικές μελέτες σε άντρες έδειξαν ότι η καταστολή της γονιμότητας ήταν πλήρως αναστρέψιμη εντός 24 εβδομάδων μετά τη διακοπή της συνεχούς χορήγησης οξικής λευπρορελίνης.

#### **Αναπαραγωγική τοξικότητα**

Μελέτες σε επίμυες και κουνέλια δεν έδειξαν τερατογόνο πιθανότητα. Εμβρυοτοξικές ή επιδράσεις εμβρυϊκής θνησιμότητας παρατηρήθηκαν σε κουνέλια σε δόσεις μεγαλύτερες από 0.24 mg/kg.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυγαλακτικό οξύ  
Πολυ (D, L-λακτίδιο-συν-γλυκολίδιο) (1:1)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

Η προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά το άνοιγμα του αποστειρωμένου επιθύλακα.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην αρχική κλειστή συσκευασία.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Πλαστική προγεμισμένη σύριγγα (με θάλαμο αποθήκευσης) με έμβολο και βελόνα από ανοξείδωτο ατσάλι. Η προγεμισμένη σύριγγα συσκευάζεται μαζί με ένα ξηραντικό σε σφραγισμένο αποστειρωμένο επιθύλακα (σακουλάκι) από πλαστικό/αλουμίνιο.

Μεγέθη συσκευασίας:

1 προγεμισμένη σύριγγα με 1 εμφύτευμα

2 προγεμισμένες σύριγγες με 1 εμφύτευμα έκαστη (πολυσυσκευασία 2x1)

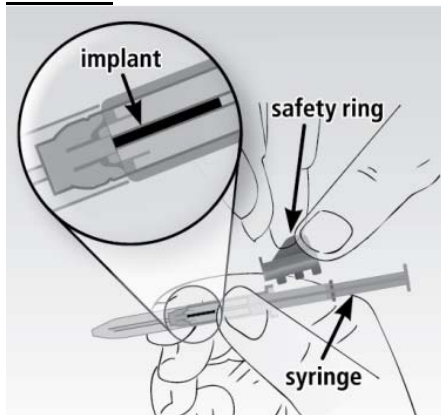
4 προγεμισμένες σύριγγες με 1 εμφύτευμα έκαστη (πολυσυσκευασία 4x1)

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμμία ειδική υποχρέωση.

#### Οδηγίες χρήσης

##### Εικόνα 1

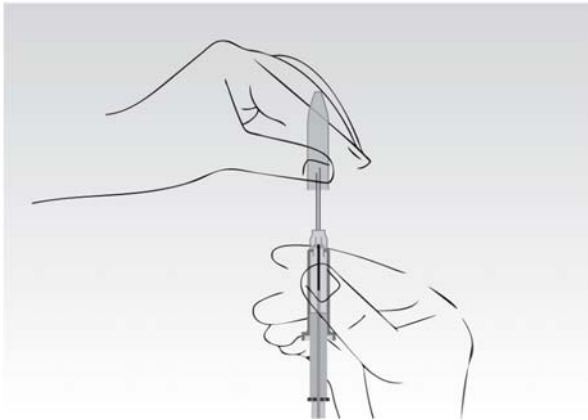


Αφαιρέστε την συσκευή χορήγησης από τον αποστειρωμένο επιθύλακα.

Ελέγξτε εάν το εμφύτευμα βρίσκεται στην προβλεπόμενη θέση μέσα στη συσκευή.

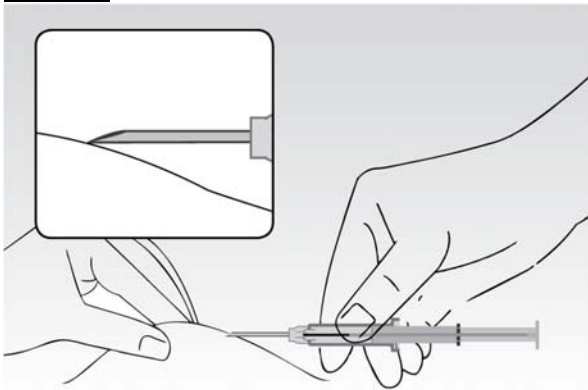
Αφαιρέστε το δακτύλιο ασφαλείας.

##### Εικόνα 2



Πιάστε την συσκευή χορήγησης από το κυρίως σώμα της σύριγγας και αφαιρέστε το προστατευτικό κάλυμμα.

**Εικόνα 3**

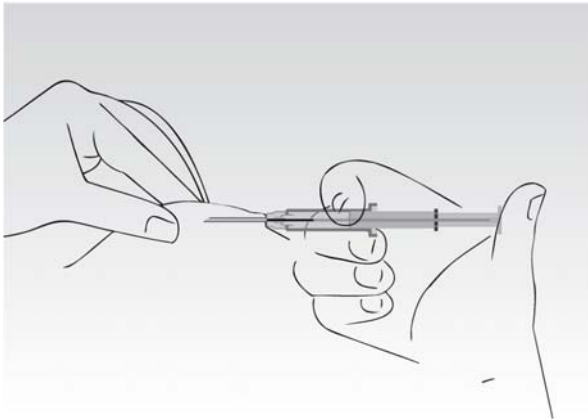


Πιέστε το δέρμα του ασθενούς σε πτυχή ενώ παράλληλα κρατάτε το κυρίως σώμα της σύριγγας και εισάγετε τη βελόνα λοξά (σχεδόν παράλληλα με το δέρμα) με το άνοιγμα της βελόνας στραμμένο προς τα επάνω.

Εισάγετε τη βελόνα στον υποδόριο ιστό (όχι στον μυ ή στην κοιλιακή κοιλότητα) του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος κάτω από την ομφαλική γραμμή, μέχρι το κυρίως σώμα της σύριγγας να αγγίξει το δέρμα του ασθενούς.

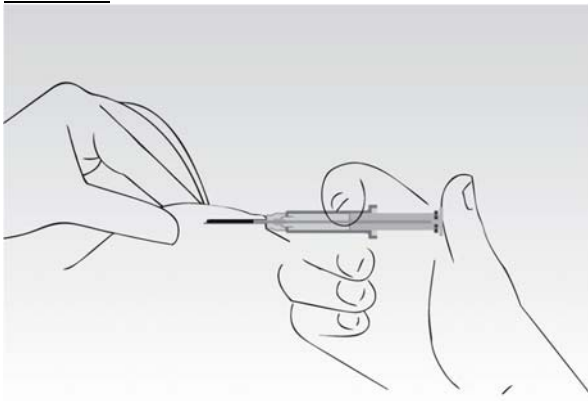
**Το κυρίως σώμα της σύριγγας πρέπει να παραμένει σε επαφή με το δέρμα κατά τη διάρκεια ολόκληρης της διαδικασίας εφαρμογής!**

**Εικόνα 4**



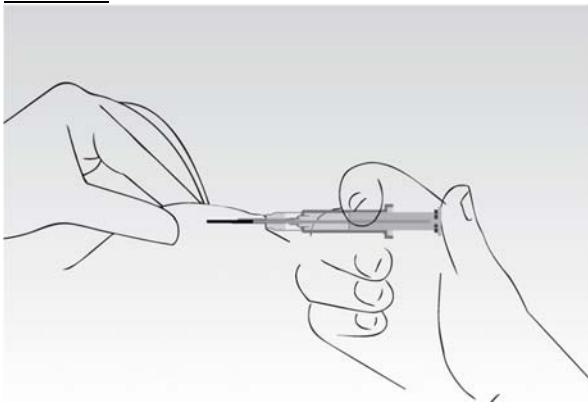
Πιέστε το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω. Το εμφύτευμα μεταφέρεται στην άκρη της βελόνας.  
Μην τραβάτε τη σύριγγα πίσω. Κατά τη διάρκεια της εφαρμογής, το κυρίως σώμα της σύριγγας πρέπει να αγγίζει το δέρμα του ασθενούς.

**Εικόνα 5**



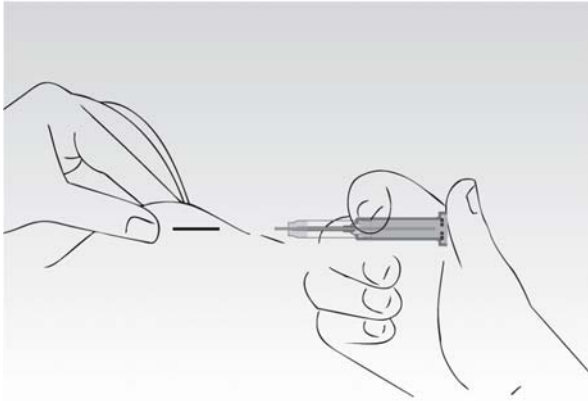
Όταν το έμβολο τερματίζει, η απόσυρση της βελόνας ξεκλειδώνει αυτόματα.

**Εικόνα 6**



Η βελόνα αποσύρεται από τον ιστό μέσα στο κυρίως σώμα της σύριγγας. **Το κυρίως σώμα της σύριγγας πρέπει να παραμένει σε επαφή με το δέρμα του ασθενούς.** Κανονικά η κίνηση του εμβόλου προς τα εμπρός και η απόσυρση της βελόνας εκτελούνται σε μια ομαλή κίνηση.

**Εικόνα 7**



Η διαδικασία χορήγησης έχει ολοκληρωθεί. Η βελόνα έχει αποσυρθεί πλήρως στο κυρίως σώμα της σύριγγας.

Ο υπερκείμενος άξονας προστατεύει από τον τραυματισμό στην άκρη της βελόνας.

## **7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21<sup>ο</sup>χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

T: +30 210 8161802, F: +30 210 8161587

## **8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

32097/11-03-2020

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11/3/2020

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

## **11. ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ**

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ιατρού.