

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMPLANDEX 3,6 mg Εμφύτευμα σε προγεμισμένη σύριγγα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα εμφύτευμα περιέχει 3,6 mg γοσερελίνης (ως οξική γοσερελίνη).

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εμφύτευμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Λευκές έως υπόλευκες κυλινδρικές ράβδοι (κατά προσέγγιση διαστάσεις: διάμετρος 1,2 mm, μήκος 13 mm, μάζα 18 mg), ενσωματωμένες σε βιοδιασπώμενη πολυμερή μήτρα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

(i) Θεραπεία του καρκίνου του προστάτη στις ακόλουθες περιπτώσεις (βλ. επίσης παράγραφο 5.1):

- Στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη όπου η γοσερελίνη έχει δείξει συγκρίσιμα οφέλη επιβίωσης με χειρουργικούς ευνουχισμούς (βλ. παράγραφο 5.1)
- Στη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη, ως εναλλακτική του χειρουργικού ευνουχισμού όπου η γοσερελίνη έχει δείξει συγκρίσιμα οφέλη επιβίωσης με ένα αντι-ανδρογόνο (βλ. παράγραφο 5.1).
- Ως επικουρική θεραπεία στην ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικό ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη όπου η γοσερελίνη έχει δείξει βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση (βλ. παράγραφο 5.1).
- Ως νεο-επικουρική θεραπεία πριν την ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικό ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη όπου η γοσερελίνη έχει δείξει βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερη νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).
- Ως επικουρική θεραπεία στη ριζική προστατεκτομή σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη σε υψηλό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου όπου η γοσερελίνη έχει δείξει βελτιωμένη επιβίωση ελεύθερη νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

(ii) Καρκίνος του μαστού σε προεμμηνοπαυσιακές και περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες κατάλληλες για ορμονικό χειρισμό.

(iii) Ενδομητρίωση: Στην αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης, το IMPLANDEX ανακουφίζει από τα συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένου του πόνου, και ελαττώνει την έκταση και τον αριθμό των βλαβών της ενδομητρίωσης.

(iv) Λέπτυνση ενδομητρίου: Το IMPLANDEX ενδείκνυται για την λέπτυνση του ενδομητρίου πριν από την μερική αφαίρεση ή την εκτομή του ενδομητρίου.

(v) Ινομώματος μήτρας: Σε συνδυασμό με θεραπεία σιδήρου για την αιματολογική βελτίωση των αναιμικών ασθενών με ινομώματα πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

(vi) Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: Καταστολή της υπόφυσης κατά την προετοιμασία για πρόκληση ωορρηξίας.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

### *Ενήλικες*

Ένα εμφύτευμα παρατεταμένης δράσης (depot) IMPLANDEX 3,6 mg ενίεται υποδορίως στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα κάθε 28 ημέρες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ή σε ηλικιωμένους.

Για την ενδομητρίωση θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία για μία περίοδο έξι μηνών μόνο, καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για μεγαλύτερη περίοδο θεραπείας. Δε θα πρέπει να δίνεται επαναληπτική θεραπεία λόγω της ενδεχόμενης απώλειας οστικής πυκνότητας. Σε ασθενείς που λαμβάνουν IMPLANDEX για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης, η προσθήκη θεραπείας ορμονικής αντικατάστασης (ένας ημερήσιος οιστρογονικός παράγοντας και ένας προγεστερονικός παράγοντας) έχει αναφερθεί ότι μειώνει την απώλεια οστικής πυκνότητας και τα αγγειοκινητικά συμπτώματα.

Για χρήση στη λέπτυνση του ενδομητρίου: θεραπεία τεσσάρων ή οκτώ εβδομάδων. Το δεύτερο εμφύτευμα μπορεί να απαιτείται σε ασθενείς με μεγάλη μήτρα ή για να προσφέρει ευελιξία στον προγραμματισμό της επέμβασης.

Για γυναίκες που είναι αναιμικές ως αποτέλεσμα ινομυωμάτων της μήτρας: Το εμφύτευμα IMPLANDEX 3,6 mg μπορεί να χορηγηθεί με συμπλήρωμα σιδήρου μέχρι και τρεις μήνες πριν την επέμβαση.

Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή: Το IMPLANDEX χορηγείται για να καταστείλει την υπόφυση όπως καθορίζεται από τα επίπεδα οιστραδιόλης στον ορό, ανάλογα με αυτά που παρατηρούνται στην πρόωμη θυλακοειδή φάση (περίπου 150 pmol/l). Αυτό συνήθως διαρκεί από 7 έως 21 ημέρες.

Εφόσον έχει επιτευχθεί η καταστολή, ξεκινάει η ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (superovulation) με γοναδοτροπίνη. Η καταστολή που επιτυγχάνεται με εμφύτευμα αγωνιστή είναι πιο σταθερή υποδεικνύοντας ότι, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρχει αυξημένη απαίτηση γοναδοτροπίνης. Στην κατάλληλη φάση της θυλακοειδούς ανάπτυξης, σταματάει η χορήγηση γοναδοτροπίνης και χορηγείται χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) για να προκαλέσει ωορρηξία. Η παρακολούθηση της θεραπείας, η συλλογή των ωαρίων και οι τεχνικές γονιμοποίησης διεξάγονται κατά τη συνήθη πρακτική της κάθε κλινικής.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το IMPLANDEX δεν ενδείκνυται για χρήση στα παιδιά.

### Τρόπος χορήγησης

Το IMPLANDEX ενδείκνυται για υποδόρια χρήση. Για τη σωστή χορήγηση του IMPLANDEX, ανατρέξτε στις οδηγίες στην εσωτερική πλευρά του χάρτινου κουτιού και στην ενότητα επαγγελματιών υγείας στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την εισαγωγή του IMPLANDEX στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα λόγω της εγγύτητας της υποκείμενης κατώτερης επιγαστρικής αρτηρίας και των διακλαδώσεών της. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση IMPLANDEX σε ασθενείς με χαμηλό Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) ή που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρέπει να δίνεται προσοχή για να διασφαλιστεί ότι η ένεση χορηγείται υποδορίως, χρησιμοποιώντας την τεχνική που περιγράφεται στις οδηγίες.

Μην ενίετε σε αιμοφόρο αγγείο, μυ ή περιτόναιο.

Σε περίπτωση ανάγκης να αφαιρεθεί χειρουργικά ένα εμφύτευμα IMPLANDEX, μπορεί να εντοπιστεί με υπερήχους.

Για ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και άλλους χειρισμούς, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση και γαλουχία (βλ. παράγραφο 4.6).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάθλιψης (που μπορεί να είναι σοβαρός) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αγωνιστές GnRH, όπως η γοσερελίνη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται αντίστοιχα και να χορηγείται αγωγή όπως απαιτείται, εάν εμφανιστούν συμπτώματα.

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 ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5) οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογήσουν την αναλογία κινδύνου οφέλους, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανότητα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) πριν από την έναρξη του IMPLANDEX.

Έχει αναφερθεί τραυματισμός στο σημείο της ένεσης με γοσερελίνη, συμπεριλαμβανομένων συμβάντων άλγους, αιματώματος, αιμορραγίας και κάκωσης αγγείου. Να παρακολουθούνται οι επηρεασμένοι ασθενείς για σημεία ή συμπτώματα κοιλιακής αιμορραγίας. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, λάθος στη χορήγηση οδήγησε σε κάκωση αγγείου και αιμορραγικό σοκ που απαιτούσε μεταγγίσεις αίματος και χειρουργική παρέμβαση. Πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγείται το IMPLANDEX σε ασθενείς με χαμηλό BMI και/ή που λαμβάνουν πλήρη αντιπηκτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.2).

##### Άνδρες

Η χρήση της γοσερελίνης σε άνδρες με ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης απόφραξης του ουρηθρικού στομίου ή συμπίεσης του νωτιαίου μυελού πρέπει να μελετηθεί με προσοχή και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας. Εάν ήδη υπάρχει ή εμφανισθεί συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή νεφρική ανεπάρκεια οφειλόμενη σε απόφραξη του ουρηθρικού στομίου, θα πρέπει να αρχίσει η απαραίτητη κλασική αγωγή για αυτές τις επιπλοκές.

Πρέπει να μελετάται προσεκτικά η αρχική χρήση ενός αντι-ανδρογόνου (π.χ. οξική κυπροτερόνη 300 mg ημερησίως για τρεις μέρες πριν και τρεις εβδομάδες μετά την έναρξη της γοσερελίνης) στο ξεκίνημα της LHRH ανάλογης θεραπείας καθώς έχει αναφερθεί ότι αυτό προλαμβάνει τις πιθανές συνέπειες της αρχικής αύξησης τεστοστερόνης στον ορό αίματος.

Η χρήση LHRH αγωνιστών ίσως προκαλέσει κάποια μείωση στην οστική πυκνότητα. Στους άνδρες, πρώιμα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χρήση ενός διφωσφονικού σε συνδυασμό με αγωνιστή LHRH μπορεί να μειώσει την απώλεια της οστικής μάζας.

Ιδιαίτερη προσοχή είναι απαραίτητη σε ασθενείς με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (π.χ. χρόνια κατάχρηση οινόπνευματος, κάπνισμα, μακροχρόνια θεραπεία με σπασμολυτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης).

Ασθενείς με γνωστή κατάθλιψη και ασθενείς με υπέρταση πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή.

Έχει παρατηρηθεί κάποια μείωση της ανοχής στη γλυκόζη σε άντρες που λαμβάνουν LHRH αγωνιστές. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί σαν διαβήτης, ή σαν απώλεια της γλυκαιμικής ρύθμισης σε ασθενείς με προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη. Για αυτό, πρέπει να δοθεί προσοχή στην παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος.

Σε φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη χορήγησης αγωνιστών LHRH για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη παρατηρήθηκαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και καρδιακή ανεπάρκεια. Ο κίνδυνος φαίνεται αυξημένος όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντι-ανδρογόνα.

##### Γυναίκες

###### *Ενδειξη καρκίνου του μαστού*

Μειωμένη οστική πυκνότητα:

Η χρήση LHRH αγωνιστών μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας. Μετά από δύο

χρόνια θεραπείας για πρώιμο καρκίνο του μαστού, η μέση απώλεια οστικής πυκνότητας ήταν 6,2% και 11,5% στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, αντίστοιχα. Έχει δείχθει ότι αυτή η απώλεια είναι μερικώς αντιστρέψιμη μετά από ένα χρόνο χωρίς θεραπεία με ανάκτηση έως 3,4% και 6,4% σε σχέση με τα βασικά επίπεδα στον αυχένα του μηριαίου οστού και στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, αντίστοιχα, αν και τα στοιχεία αυτά για την ανάκτηση βασίζονται σε πολύ περιορισμένα δεδομένα. Στην πλειονότητα των γυναικών, τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανάκτηση της απώλειας στα οστά συμβαίνει μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Προκαταρκτικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η χρήση της γοσερελίνης σε συνδυασμό με ταμοξιφαίνη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού μπορεί να μειώσει την απώλεια οστικής πυκνότητας.

#### *Καλοήθειες ενδείξεις*

*Απώλεια οστικής πυκνότητας:*

Η χρήση LHRH αγωνιστών μπορεί να προκαλέσει μείωση της οστικής πυκνότητας κατά μέσο όρο 1% το μήνα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας έξι μηνών. Κάθε 10% μείωση στην οστική πυκνότητα συνδέεται με περίπου δύο με τρεις φορές αυξημένο κίνδυνο κατάγματος. Στην πλειονότητα των γυναικών, τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανάκτηση της απώλειας στα οστά συμβαίνει μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν γοσερελίνη για τη θεραπεία της ενδομητρίωσης, η προσθήκη θεραπείας ορμονικής αντικατάστασης έχει δείχθει ότι μειώνει την απώλεια οστικής πυκνότητας και τα αγγειοκινητικά συμπτώματα.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα ιδιαίτερα δεδομένα για ασθενείς με διαγνωσμένη οστεοπόρωση ή με παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (π.χ. χρόνια κατάχρηση οινόπνευματος, κάπνισμα, μακροχρόνια θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν την οστική πυκνότητα π.χ. σπασμολυτικά ή κορτικοειδή, οικογενειακό ιστορικό οστεοπόρωσης, κακή διατροφή, π.χ. νευρική ανορεξία). Καθώς η μείωση της οστικής πυκνότητας είναι πιθανόν πιο επιβλαβής σε αυτούς τους ασθενείς, η θεραπεία με γοσερελίνη πρέπει να εξετάζεται σε ατομική βάση και να ξεκινάει μόνο εάν τα οφέλη από τη θεραπεία υπερτερούν των κινδύνων ακολουθώντας μία πολύ προσεκτική εκτίμηση. Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση επιπρόσθετων μέτρων με σκοπό να αντιμετωπίζεται η απώλεια οστικής πυκνότητας.

#### *Αιμορραγία από διακοπή*

Κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου θεραπείας με γοσερελίνη ορισμένες γυναίκες μπορεί να εμφανίσουν κολπική αιμορραγία ποικίλης διάρκειας και έντασης. Η κολπική αιμορραγία συμβαίνει συνήθως τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας. Τέτοιου είδους αιμορραγία πιθανόν αντιπροσωπεύει αιμορραγία διακοπής οιστρογόνου και αναμένεται να σταματήσει αυθόρμητα. Εάν η αιμορραγία συνεχιστεί, θα πρέπει να ερευνηθεί η αιτία.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τις επιδράσεις της θεραπείας καλόηθων γυναικολογικών καταστάσεων με γοσερελίνη για περιόδους που ξεπερνούν τους έξι μήνες.

Η χρήση της γοσερελίνης μπορεί να μειώσει την ελαστικότητα του τραχήλου της μήτρας, και χρειάζεται προσοχή όταν διαστέλλεται ο τράχηλος της μήτρας.

Η γοσερελίνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο ως μέρος μιας θεραπευτικής αγωγής για υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, υπό την επίβλεψη ειδικού με εμπειρία στο αντικείμενο.

Όπως και με τους άλλους LHRH αγωνιστές, έχουν υπάρξει αναφορές συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS), που σχετίζεται με τη χρήση της γοσερελίνης 3,6 mg σε συνδυασμό με γοναδοτροπίνη. Ο κύκλος της διέγερσης πρέπει να παρακολουθείται στενά, ώστε να αναγνωρισθούν ασθενείς με κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών. Εάν υπάρχει κίνδυνος συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών, η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG) θα πρέπει να ανασταλεί, εάν είναι δυνατό.

Η γοσερελίνη συνιστάται να χρησιμοποιείται με προσοχή σε θεραπεία υποβοηθούμενης

αναπαραγωγής σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς ο αριθμός των ωοθυλακίων που θα διεγερθούν μπορεί να αυξηθεί.

Οι γόνιμες γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν μη-ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους κατά τη διάρκεια θεραπείας με γοσερελίνη και μέχρι την επανέναρξη της εμμηνορρυσίας μετά τη διακοπή της θεραπείας με γοσερελίνη.

Ασθενείς με γνωστή κατάθλιψη και ασθενείς με υπέρταση πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή.

Η θεραπεία με γοσερελίνη μπορεί να οδηγήσει σε θετικό αποτέλεσμα σε εξέταση anti-doping.

### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η γοσερελίνη δεν ενδείκνυται για χρήση σε παιδιά, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτήν την ομάδα ασθενών.

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

Καθώς η θεραπεία αποκλεισμού ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του IMPLANDEX με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή φαρμακευτικά προϊόντα ικανά να επάγουν ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου, όπως τάξης IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή τάξης III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη) αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ. θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 4.4).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Το IMPLANDEX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση γιατί θεωρητικά υπάρχει κίνδυνος αποβολής ή πρόκλησης ανωμαλίας στο έμβρυο από τη χρήση LHRH αγωνιστών. Δυνητικά γόνιμες γυναίκες θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά πριν από τη θεραπεία ώστε να αποκλείεται η περίπτωση κύησης. Θα πρέπει να εφαρμόζονται μη-ορμονικές μέθοδοι αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως ότου αποκατασταθούν οι κύκλοι (βλέπε επίσης την προειδοποίηση σχετικά με τον χρόνο αποκατάστασης των κύκλων στην παράγραφο 4.4).

Το ενδεχόμενο κύησης πρέπει να αποκλειστεί πριν τη χρήση της γοσερελίνης για τη θεραπεία γονιμότητας. Όταν η γοσερελίνη χρησιμοποιείται για αυτό το σκοπό, δεν υπάρχει κλινική απόδειξη που να υποδεικνύει αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της γοσερελίνης και οποιασδήποτε επακόλουθης ανωμαλίας της ανάπτυξης του ωαρίου, ή της εγκυμοσύνης ή του αποτελέσματος.

### Θηλασμός

Δεν συνιστάται η χορήγηση του IMPLANDEX κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

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

Η γοσερελίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) υπολογίστηκαν με βάση αναφορές από κλινικές δοκιμές της γοσερελίνης και δεδομένα μετά την κυκλοφορία. Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν εξάψεις, εφίδρωση και αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Η ακόλουθη σύμβαση έχει χρησιμοποιηθεί για την ταξινόμηση της συχνότητας: 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 ( $< 1/10.000$ ) και Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας: Ανεπιθύμητες ενέργειες της γοσερελίνης ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος MedDRA

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Άνδρες	Γυναίκες
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Πολύ σπάνια	Όγκος υπόφυσης	Όγκος υπόφυσης
	Μη γνωστή	Δεν εφαρμόζεται	Εκφύλιση τώματος μήτρας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνή	Υπερευαισθησία σε φάρμακο	Υπερευαισθησία σε φάρμακο
	Σπάνια	Αναφυλακτική αντίδραση	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Πολύ σπάνια	Αιμορραγία της υπόφυσης	Αιμορραγία της υπόφυσης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνή	Ανοχή γλυκόζης διαταρασμένη <sup>α</sup>	Δεν εφαρμόζεται
	Όχι συχνή	Δεν εφαρμόζεται	Υπερασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνή	Γενετήσια ορμή μειωμένη <sup>β</sup>	Γενετήσια ορμή μειωμένη <sup>β</sup>
	Συχνή	Μεταβολές διάθεσης, κατάθλιψη	Μεταβολές διάθεσης, κατάθλιψη
	Πολύ σπάνια	Ψυχωσική διαταραχή	Ψυχωσική διαταραχή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνή	Παραίσθησία	Παραίσθησία
		Συμπίεση νωτιαίου μυελού	Δεν εφαρμόζεται
		Δεν εφαρμόζεται	Κεφαλαλγία
Καρδιακές διαταραχές	Συχνή	Καρδιακή ανεπάρκεια <sup>στ</sup> , Έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>στ</sup>	Δεν εφαρμόζεται
	Μη γνωστή	Παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)	Παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνή	Έξαψη <sup>β</sup>	Έξαψη <sup>β</sup>
	Συχνή	Αρτηριακή πίεση μη φυσιολογική <sup>γ</sup>	Αρτηριακή πίεση μη φυσιολογική <sup>γ</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνή	Υπεριδρωσία <sup>β</sup>	Υπεριδρωσία <sup>β</sup> , ακμή <sup>θ</sup>
	Συχνή	Εξάνθημα <sup>δ</sup>	Εξάνθημα <sup>δ</sup> , Αλωπεκία <sup>ζ</sup>
	Μη γνωστή	Αλωπεκία <sup>η</sup>	(βλέπε Συχνές)

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	Συχνή	Οστικός πόνος <sup>ε</sup>	Δεν εφαρμόζεται
		(βλ. Όχι συχνές)	Αρθραλγία
	Όχι συχνή	Αρθραλγία	(βλέπε Συχνές)
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνή	Απόφραξη ουρητήρα	Δεν εφαρμόζεται
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ συχνή	Στυτική δυσλειτουργία	Δεν εφαρμόζεται
		Δεν εφαρμόζεται	Αιδοιοκολπική ξηρότητα
		Δεν εφαρμόζεται	Διόγκωση μαστού
	Συχνή	Γυναικομαστία	Δεν εφαρμόζεται
	Όχι συχνή	Ευαισθησία μαστού	Δεν εφαρμόζεται
	Σπάνια	Δεν εφαρμόζεται	Κύστη ωοθήκης
		Δεν εφαρμόζεται	Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (εάν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με γοναδοτροπίνες)
	Μη γνωστή	Δεν εφαρμόζεται	Αιμορραγία από απόσυρση (βλ. παράγραφο 4.4)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνή	(βλέπε Συχνές)	Αντίδραση της θέσης ένεσης
	Συχνή	Αντίδραση της θέσης ένεσης	(βλέπε Πολύ συχνές)
		Δεν εφαρμόζεται	Αναζωπύρωση όγκου, πόνος από όγκο (κατά την έναρξη της θεραπείας)
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνή	Οστική πυκνότητα μειωμένη (βλ. παράγραφο 4.4), σωματικό βάρος αυξημένο	Οστική πυκνότητα μειωμένη (βλ. παράγραφο 4.4), σωματικό βάρος αυξημένο

<sup>α</sup> Έχει παρατηρηθεί μείωση της ανοχής στη γλυκόζη σε άντρες που λαμβάνουν LHRH αγωνιστές. Αυτή μπορεί να εκδηλωθεί ως διαβήτης ή απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου σε εκείνους με προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη.

<sup>β</sup> Αυτά είναι φαρμακολογικά αποτελέσματα που σπάνια απαιτούν διακοπή της θεραπείας. Η υπεριδρωσία και οι εξάψεις μπορεί να συνεχιστούν μετά τη διακοπή της γοσερελίνης.



<sup>γ</sup> Αυτές μπορεί να εκδηλωθούν ως υπόταση ή υπέρταση, έχουν παρατηρηθεί περιστασιακά σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται γοσερελίνη. Οι μεταβολές είναι συνήθως παροδικές, επιλύονται είτε κατά την εξέλιξη της θεραπείας είτε μετά τη διακοπή της θεραπείας με γοσερελίνη. Σπάνια, τέτοιες μεταβολές ήταν ικανές ώστε να απαιτήσουν ιατρική παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της διακοπής από τη θεραπεία με γοσερελίνη.

<sup>δ</sup> Αυτές είναι γενικώς ήπιες, συχνά υποχωρούν χωρίς να διακοπεί η θεραπεία.

<sup>ε</sup> Στην αρχή, οι ασθενείς με καρκίνο του προστάτη μπορεί να βιώσουν προσωρινά αύξηση οστικού πόνου, ο οποίος μπορεί να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά

<sup>στ</sup> Παρατηρήθηκε σε φαρμακοεπιδημιολογική δοκιμή αγωνιστών LHRH που χορηγούνται στη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Ο κίνδυνος φαίνεται ότι αυξάνεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αντι-ανδρογόνα

<sup>ζ</sup> Η απώλεια τριχών της κεφαλής έχει αναφερθεί σε γυναίκες, περιλαμβανομένων νεαρότερων ασθενών υπό θεραπεία για καλοήθεις παθήσεις. Αυτή η απώλεια είναι συνήθως ήπια αλλά περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρή.

<sup>η</sup> Ιδιαίτερα απώλεια τριχών του σώματος, μια αναμενόμενη επίδραση μειωμένων επιπέδων ανδρογόνων.

<sup>θ</sup> Στις περισσότερες περιπτώσεις η ακμή αναφέρθηκε εντός του πρώτου μήνα από την έναρξη χορήγησης της γοσερελίνης.

#### Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Έχει αναφερθεί ένας μικρός αριθμός περιπτώσεων μεταβολών στην γενική εξέταση αίματος, ηπατικής δυσλειτουργίας, πνευμονικών εμβολών, και διάμεσης πνευμονίας σε σχέση με τη γοσερελίνη.

Επιπλέον, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε γυναίκες υπό θεραπεία για καλοήθεις γυναικολογικές καταστάσεις:

Ακμή, μεταβολή στην τριχοφυΐα, ξηροδερμία, πρόσληψη βάρους, αύξηση χοληστερίνης ορού, σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (αν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με γοναδοτροπίνες), κολπίτιδα, κοιλιακό έκκριμα, νευρική κατάσταση, διαταραχές ύπνου, κόπωση, περιφερικό οίδημα, μυαλγίες, κράμπες στο γαστροκνήμιο, ναυτία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακές επιπλοκές, μεταβολές στη φωνή.

Αρχικά, οι ασθενείς με καρκίνο του μαστού μπορεί να βιώσουν μία προσωρινή αύξηση στα σημεία και συμπτώματα, τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά.

Σπάνια, ασθενείς με καρκίνο του μαστού με μεταστάσεις έχουν αναπτύξει υπερασβεστιαμία με την έναρξη της θεραπείας. Παρουσία συμπτωμάτων ενδεικτικών της υπερασβεστιαμίας (π.χ. δίψα), η υπερασβεστιαμία θα πρέπει να αποκλειστεί.

Σπάνια, ορισμένες γυναίκες μπορεί να εισέλθουν σε εμμηνόπαυση κατά τη διάρκεια θεραπείας με LHRH ανάλογα και να μην επανέλθει ο κύκλος με τη διακοπή της θεραπείας. Εάν αυτό είναι επίδραση της θεραπείας με γοσερελίνη ή αντανάκλαση δικών τους γυναικολογικών προβλημάτων δεν είναι γνωστό.

#### 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 οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία υπερδοσολογίας σε ανθρώπους. Σε περιπτώσεις που η γοσερελίνη χορηγήθηκε πριν από την προγραμματισμένη ώρα, ή όταν δόθηκε μεγαλύτερη δόση γοσερελίνης από αυτήν που σχεδιάστηκε αρχικά, δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πειράματα σε ζώα υποδηλώνουν ότι δεν εμφανίζεται καμία άλλη επίδραση εκτός των αναμενομένων θεραπευτικών αποτελεσμάτων, στις συγκεντρώσεις των σεξουαλικών ορμονών και στην αναπαραγωγική οδό με υψηλότερες δόσεις της γοσερελίνης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η κατάσταση θα πρέπει να αντιμετωπισθεί συμπτωματικά.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Ορμόνες και συναφείς παράγοντες, Ανάλογα της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροφινών

Κωδικός ATC: L02AE03

Η γοσερελίνη (D-Ser(Bu)<sup>6</sup> Azgly<sup>10</sup> LHRH) είναι ένα συνθετικό ανάλογο της φυσικής ορμόνης Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH). Μετά από χρόνια χορήγηση η γοσερελίνη προκαλεί αναστολή της έκκρισης της ωχρινοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση που οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης του ορού στους άνδρες και της οιστραδιόλης του ορού στις γυναίκες. Αυτό το αποτέλεσμα είναι αναστρέψιμο κατά τη διακοπή της θεραπείας. Αρχικά, η γοσερελίνη όπως και οι άλλοι LHRH αγωνιστές, μπορεί παροδικά να αυξήσει τη συγκέντρωση της τεστοστερόνης του ορού στους άνδρες και της οιστραδιόλης του ορού στις γυναίκες.

Στον άνδρα, 21 περίπου ημέρες μετά την πρώτη ένεση του εμφυτεύματος παρατεταμένης δράσης (depot), η συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ορό πέφτει σε επίπεδα ευνουχισμού και παραμένει σε αυτά τα επίπεδα με συνεχιζόμενη θεραπεία κάθε 28 ημέρες. Αυτή η καταστολή οδηγεί σε υποχώρηση του προστατικού όγκου και σε βελτίωση των συμπτωμάτων στην πλειονότητα των ασθενών.

Στη διαχείριση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη, η γοσερελίνη έχει αποδειχθεί σε συγκριτικές κλινικές δοκιμές ότι δίνει παρόμοια αποτελέσματα επιβίωσης με αυτά που ελήφθησαν με χειρουργικούς ευνουχισμούς.

Σε μια συνδυαστική ανάλυση 2 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που συγκρίνουν τη μονοθεραπεία με βικαλουταμίδα 150 mg έναντι του ευνουχισμού (κυρίως με τη μορφή γοσερελίνης), δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν βικαλουταμίδα και των ευνουχισμένων ασθενών (λόγος κινδύνου = 1,05 [CI 0,81 έως 1,36]) με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Ωστόσο, η ισοδυναμία των δύο θεραπειών δεν μπορούσε να αποδειχθεί στατιστικά.

Σε συγκριτικές δοκιμές, η γοσερελίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση και τη συνολική επιβίωση όταν χρησιμοποιείται ως επικουρική θεραπεία στην ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικό υψηλού κινδύνου (T1-T2 και PSA τουλάχιστον 10 ng/ml ή βαθμολογία Gleason τουλάχιστον 7), ή τοπικά προχωρημένου (T3-T4) καρκίνου του προστάτη. Η βέλτιστη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί. Μια συγκριτική δοκιμή έδειξε ότι 3 χρόνια επικουρικής γοσερελίνης δίνουν σημαντική βελτίωση επιβίωσης σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία μόνο. Η νεο-επικουρική γοσερελίνη πριν από την ακτινοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση χωρίς ασθένειες σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου τοπικό ή τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.

Μετά την προστατεκτομή, σε ασθενείς που βρέθηκαν να έχουν εξάπλωση όγκου εκτός του προστάτη, η επικουρική γοσερελίνη μπορεί να βελτιώσει τις ελεύθερες νόσου περιόδους επιβίωσης, αλλά δεν υπάρχει σημαντική βελτίωση επιβίωσης, εκτός εάν οι ασθενείς έχουν ενδείξεις λεμφαδενικής διήθησης κατά τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης. Ασθενείς με παθολογικώς σταδιοποιημένη τοπικά προχωρημένη νόσο θα πρέπει να έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου όπως PSA τουλάχιστον

10 ng/ml ή βαθμολογία Gleason τουλάχιστον 7 πριν να ληφθεί υπόψη η επικουρική γοσερελίνη. Δεν υπάρχουν ενδείξεις βελτιωμένων κλινικών αποτελεσμάτων με τη χρήση νεο- επικουρικής γοσερελίνης πριν από τη ριζική προστατεκτομή.

Στις γυναίκες, οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης στον ορό καταστέλλονται σε 21 περίπου ημέρες μετά την πρώτη ένεση του εμφυτεύματος και παραμένει σε καταστολή, με συνεχιζόμενη θεραπεία κάθε 28 ημέρες, σε επίπεδα συγκρινόμενα με εκείνα που παρατηρούνται σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αυτή η καταστολή συνοδεύεται από ανταπόκριση του εξαρτώμενου από ορμόνη προχωρημένου καρκίνου του μαστού, των ινομυωμάτων μήτρας, της ενδομητρίωσης και καταστολή της ωρίμανσης των ωοθυλακίων στην ωοθήκη. Θα προκαλέσει λέπτυνση του ενδομητρίου και θα οδηγήσει σε αμηνόρροια στην πλειονότητα των ασθενών.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ανάλογα LHRH, οι ασθενείς μπορεί να εισέλθουν σε εμμηνόπαυση. Σπάνια, σε ορισμένες γυναίκες δεν επανέρχονται οι κύκλοι μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η γοσερελίνη σε συνδυασμό με σίδηρο έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αμηνόρροια και βελτιώνει τις συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης και σχετικές αιματολογικές παραμέτρους σε γυναίκες με ινομύματα που είναι αναιμικές. Ο συνδυασμός παρήγαγε μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 1 g/dl περισσότερο από εκείνη που επιτεύχθηκε μόνο με θεραπεία σιδήρου.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η βιοδιαθεσιμότητα του IMPLANDEX είναι σχεδόν πλήρης. Η χορήγηση ενός εμφυτεύματος κάθε τέσσερις εβδομάδες, εξασφαλίζει τη διατήρηση αποτελεσματικών συγκεντρώσεων χωρίς συσσώρευση στους ιστούς.

Το IMPLANDEX συνδέεται σε πολύ μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες και σε άτομα με ομαλή νεφρική λειτουργία η ημιπερίοδος ζωής του είναι 2-4 ώρες. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία η ημιπερίοδος ζωής αυξάνεται. Επειδή το IMPLANDEX χορηγείται μια φορά το μήνα σε φαρμακοτεχνική μορφή εμφυτεύματος παρατεταμένης δράσης (depot), αυτή η μεταβολή ημιπεριόδου ζωής έχει μηδαμινή σημασία. Επομένως δεν είναι αναγκαία η τροποποίηση της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

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

Μετά από μακρόχρονη επανειλημμένη χορήγηση γοσερελίνης έχει παρατηρηθεί μια αύξηση στη συχνότητα καλοήθων όγκων της υπόφυσης στους αρσενικούς επίμυες. Αν και το εύρημα αυτό είναι όμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε κατά το παρελθόν στο είδος αυτό μετά από χειρουργικό ενουοχισμό, ανάλογη συσχέτιση δεν έχει τεκμηριωθεί για τον άνθρωπο.

Στα ποντίκια όταν χορηγήθηκαν επαναλαμβανόμενα και για μεγάλο διάστημα δόσεις πολλαπλάσιες αυτών που χορηγούνται σε ανθρώπους, προκλήθηκαν ιστολογικές αλλαγές σε ορισμένες περιοχές του πεπτικού συστήματος, που εκδηλώθηκαν με υπερπλασία νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος και καλοήγη ανάπτυξη στην πυλωρική περιοχή του στομάχου, που επίσης αναφέρθηκε ως αυθόρμητη αλλοίωση για αυτά τα είδη. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυ (D, L-λακτίδιο-συν-γλυκολίδιο) 50:50

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Πριν από το πρώτο άνοιγμα: 4 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα του αποστειρωμένου επιθύλακα.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Συσκευή σύριγγας χορήγησης μίας δόσης που αποτελείται από τρία κύρια μέρη: το σώμα με τη μονάδα συγκράτησης εμφυτεύματος, τον άξονα και την βελόνα. Η συσκευή χορήγησης συσκευάζεται μαζί με μια αποξηραντική κάψουλα σε έναν επιθύλακα αποτελούμενο από τρία στρώματα ελασματοποίησης (από το εξωτερικό): PETP-film, στρώμα αλουμινίου, PE-film. Οι επιθύλακες στη συνέχεια συσκευάζονται σε χάρτινο κουτί.

Το IMPLANDEX διατίθεται σε χάρτινα κουτιά των 1 ή 3 επιθυλάκων με εμφύτευμα, σε προγεμισμένη σύριγγα.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Χρησιμοποιήστε το σύμφωνα με τις οδηγίες του συνταγογράφου. Χρησιμοποιήστε το μόνο εάν ο επιθύλακας δεν έχει υποστεί ζημιά. Απορρίψτε τη σύριγγα σε εγκεκριμένο συλλέκτη αιχμηρών αντικειμένων.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

DEMO ABEE ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

21ο χλμ. Εθν. Οδού Αθηνών-Λαμίας,

14568 Κρυονέρι, Αττικής, Ελλάδα

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**