

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prostaplant 5 mg εμφύτευμα

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε εμφύτευμα περιέχει 5 mg λευπρορελίνης (ως οξική λευπρορελίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εμφύτευμα.

Λευκό προς ελαφρώς κιτρινωπό ραβδίο σε σχήμα κυλίνδρου (μήκους 10 mm) σε προγεμισμένη σύριγγα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Παρηγορητική θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ορμονοεξαρτώμενο καρκίνωμα του προστάτη.
- Θεραπεία τοπικά προχωρημένου, ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη, συγχρόνως και μετά από ακτινοθεραπεία.
- Θεραπεία εντοπισμένου, ορμονοεξαρτώμενου καρκίνου του προστάτη σε ασθενείς ενδιαμέσου και υψηλού κινδύνου σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Δοσολογία

Η ένδειξη για τη θεραπεία πρέπει να αποδεικνύεται και η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της θεραπείας θα πρέπει να διενεργείται από ιατρούς με εμπειρία στην αντινεοπλασματική θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση είναι μια μονήρης δόση 5 mg λευπρορελίνης μια φορά κάθε 3 μήνες. Εάν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η ημερομηνία χορήγησης αναβληθεί έως και 4 εβδομάδες, το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν επηρεάζεται για την πλειονότητα των ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Ειδικοί πληθυσμοί*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία ή σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Prostaplant αντενδείκνυται σε παιδιά και εφήβους, βλ. παράγραφο 4.3.

Το Prostaplant μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εισαγωγική ή επικουρική θεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία σε τοπικά προχωρημένο, ορμονοευαίσθητο καρκίνο του προστάτη, καθώς και στον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη σε ασθενείς με μέτριο και υψηλό προφίλ κινδύνου.

### Τρόπος χορήγησης

Το Prostarplant πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι είναι εξοικειωμένοι με αυτές τις διαδικασίες.

Ένα εμφύτευμα ενίεται υποδόρια μέσα στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα.

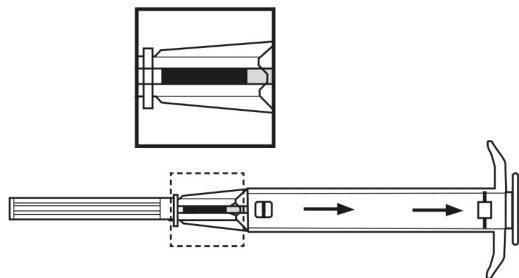
Πριν από την ένεση, μπορεί να δοθεί ένα τοπικό αναισθητικό.

Συνιστάται να ξεκινήσει η χορήγηση ενός αντι-ανδρογόνου ως συμπληρωματική θεραπεία περίπου 5 ημέρες πριν από την έναρξη του Prostarplant (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Οδηγίες χρήσης:

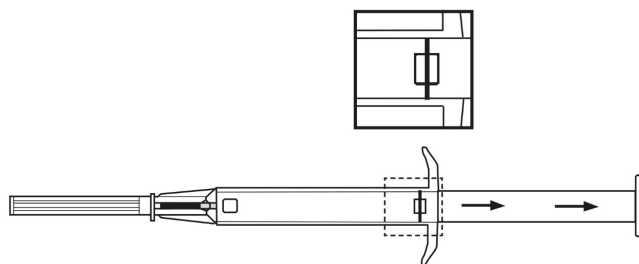
Διαβάστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες, καθώς η συσκευή χορήγησης που παρέχεται με αυτό το φάρμακο μπορεί να είναι διαφορετική από τις άλλες που έχετε χρησιμοποιήσει.

1. Απολυμάνετε την περιοχή της ένεσης στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα κάτω από τη γραμμή του ομφαλού.
2. Απομακρύνετε τη συσκευή χορήγησης από τον στείρο σάκο και ελέγξτε εάν φαίνεται το εμφύτευμα μέσα στην κάνη (βλ. περιοχή με πλαίσιο). Για να το επιβεβαιώσετε, βάλτε τη συσκευή χορήγησης μπροστά από φως ή ανακινείτε την ελαφρά.

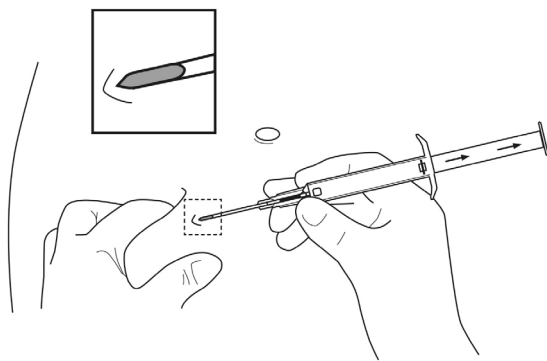


3. Τραβήξτε το έμβολο της συσκευής χορήγησης εντελώς προς τα πίσω μέχρι να δείτε μια ολόκληρη γραμμή στο δεύτερο παράθυρο.

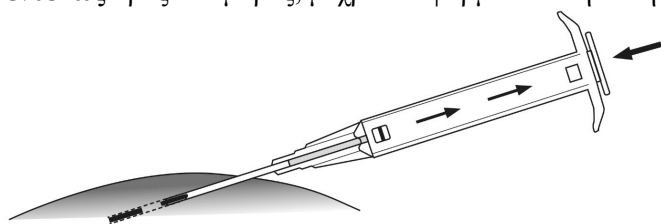
**Προσοχή:** Το έμβολο μπορεί να σπρωχθεί προς τα εμπρός, έτσι ώστε να ενεθεί το εμφύτευμα, μόνο εάν είχε προηγουμένως **τραβηχτεί εντελώς προς τα πίσω!**



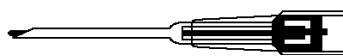
4. Απομακρύνετε το προστατευτικό πώμα από τη βελόνη.
5. Κρατήστε το κυρίως σώμα της συσκευής χορήγησης με το ένα χέρι. Με το άλλο χέρι ανασηκώστε το δέρμα του ασθενούς σε πτυχή, από το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα κάτω από τη γραμμή του ομφαλού. Δείτε την εικόνα. **Με το άνοιγμα της βελόνης στραμμένο προς τα πάνω, εισάγετε ολόκληρη τη βελόνη.** Κάντε το με μια μικρή κλίση, σχεδόν παράλληλα με το δέρμα στον υποδόριο ιστό.



6. **Τραβήξτε** προσεκτικά τη συσκευή χορήγησης περίπου **1 εκατοστό προς τα πίσω**. Αυτό δημιουργεί το κανάλι τρυπήματος για το εμφύτευμα.
7. Ενέστε το εμφύτευμα στο κανάλι τρυπήματος του εμφυτεύματος, σπρώχνοντας το έμβολο **εντελώς** προς τα εμπρός, μέχρι να εφαρμόσει στη θέση του και να **ακούσετε ένα «κλικ»**.



8. Αποσύρετε τη βελόνη. Για να διασφαλίσετε πως το εμφύτευμα έχει ενεθεί σωστά, επιβεβαιώστε ότι βλέπετε το γαλάζιο άκρο του εμβόλου 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 Prostatectomy. 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 ό,τι αφορά τη μακροχρόνια ανταπόκριση στην απόσυρση των ανδρογόνων. Στην περίπτωση αυτή ενδείκνυται η χορήγηση για εξάλειψη της ορμονικής δράσης (π.χ. το Prostatectomy).

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 των συμπτωμάτων δυσουρίας, μείωση του μεγέθους του προστάτη), το αρνητικό αποτέλεσμα πρέπει να θεωρηθεί ψευδές. Σε αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις, η χορήγηση του Prostatectomy θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλους 3 μήνες και να επανέλεγχεται η τιμή του PSA. Επιπλέον, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται πολύ στενά ως προς τα κλινικά του συμπτώματα.

Η θεραπεία του προχωρημένου ορμονοεξαρτώμενου καρκινώματος του προστάτη με το Prostatectomy είναι γενικά μακροχρόνια θεραπεία.

Σε κλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι σε τοπικά προχωρημένο, ορμονοευαίσθητο προστάτη, σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία πρέπει να προτιμάται μια θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού διάρκειας 3 ετών, έναντι της θεραπείας διάρκειας 6 μηνών (παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 5.1). Οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού διάρκειας 2-3 ετών σε ασθενείς (T3-T4) που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.

Στον εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη σε ασθενείς με μέτριο προφίλ κινδύνου συνιστάται ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού με αγωνιστές LHRH για 4 έως 6 μήνες, ενώ σε ασθενείς με υψηλό προφίλ κινδύνου συνιστάται για 2 έως 3 έτη.

#### 4.3 Αντενδείξεις

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

Επιβεβαιωμένα μη ορμονοεξαρτώμενο καρκίνωμα. Το Prostatectomy αντενδείκνυται στις γυναίκες και τους παιδιατρικούς ασθενείς.

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

Οι ασθενείς με υπέρταση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος κατάθλιψης (η οποία μπορεί να είναι σοβαρή) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αγωνιστές LHRH (αγωνιστές της εκλυτικής ορμόνης της γοναδοτροπίνης) όπως η λευπρορελίνη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο αυτό και να αντιμετωπίζονται κατά περίπτωση, εάν εμφανιστούν συμπτώματα.

Έχουν παρατηρηθεί αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις. Αυτές περιλαμβάνουν τόσο τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης όσο και συστηματικά συμπτώματα.

Από αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, έχουν παρατηρηθεί σπασμοί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με οξική λευπρορελίνη, με ή χωρίς ιστορικό επιληψίας, σπασμών ή παραγόντων κινδύνου για σπασμούς.

Έπειτα από χειρουργικό ευνουχισμό, η λευπρορελίνη δεν προκαλεί περαιτέρω μείωση της συγκέντρωσης τεστοστερόνης.

Λόγω της μικρής διάρκειας αύξησης στη συγκέντρωση της τεστοστερόνης στον ορό κατά την έναρξη της θεραπείας, που 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 του κατάλληλου αντι-ανδρογόνου θα πρέπει να εξετάζεται για την αρχική φάση της θεραπείας, ώστε να μετριαστούν τα πιθανά επακόλουθα από την αρχική αύξηση της τεστοστερόνης και την επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων.

Η επιτυχία της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται σε τακτικά χρονικά διαστήματα (ιδιαίτερα όταν 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 ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και της συγκέντρωσης της τεστοστερόνης στον ορό.

Ο υπογοναδισμός που συμβαίνει με τη μακροχρόνια θεραπεία με ανάλογα της LHRH και/ή ορχεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε οστεοπόρωση και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων, σε ανάπτυξη της οστεοπόρωσης που σημειώνεται κυρίως έπειτα από ορχεκτομή, με αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης, από ό,τι έπειτα από χορήγηση αναλόγων της LHRH. Σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο η επικουρική χορήγηση ενός διφωσφονικού μπορεί να εμποδίσει την απομετάλλωση των οστών.

Έχει αναφερθεί αλλαγή στην ανοχή στη γλυκόζη σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανάλογα LHRH. Οι διαβητικοί πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Prostatectomy.

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 μπορεί να παρατείνουν το διάστημα QT (βλέπε παράγραφο 4.5) οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογήσουν την αναλογία οφέλους-κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) πριν από την έναρξη της θεραπείας με Prostatlant.

#### *Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση*

Σε ασθενείς που λάμβαναν λευπρορελίνη έχει αναφερθεί ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση (ψευδοόγκος εγκεφάλου). Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για σημεία και συμπτώματα της ιδιοπαθούς ενδοκρανιακής υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης βαριάς ή υποτροπιάζουσας κεφαλαλγίας, ενοχλήσεων της όρασης και εμβοών. Εάν παρατηρηθεί ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της λευπρορελίνης.

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

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Επειδή η θεραπεία στέρησης ανδρογόνων μπορεί να παρατείνει το διάστημα QT, η ταυτόχρονη χρήση του Prostatlant με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορούν να προκαλέσουν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) όπως αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα της κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, δισοπυραμίδη) ή της κατηγορίας III (π.χ. αμιωδαρόνη, σοταλόλη, δοφετιλίδη, ιβουτιλίδη), μεθαδόνη, μοξιφλοξασίνη, αντιψυχωσικά, κλπ., θα πρέπει να αξιολογηθεί με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

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

Το Prostatlant προορίζεται για χρήση μόνο από άρρενες ασθενείς.

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να μεταβάλλει την αντίδραση σε τέτοιο βαθμό, ακόμα και όταν χρησιμοποιείται όπως προβλέπεται, ώστε η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων να μειωθεί. Αυτό οφείλεται στην κόπωση που εμφανίζεται σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας, η οποία μπορεί επίσης να προκληθεί από την υποκείμενη νόσο.

Αυτό συμβαίνει σε ακόμη μεγαλύτερο βαθμό σε συνδυασμό με το αλκοόλ.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αρχικά, υπάρχει συνήθως μια βραχυπρόθεσμη αύξηση της συγκέντρωσης 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 Prostatlant.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν λόγω της απόσυρσης των ορμονών του φύλου.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών:

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με βάση την κατηγορία οργανικού συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης κατά MedDRA:

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: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			γενικές αλλεργικές αντιδράσεις (πυρετός, κνησμός, ηωσινοφιλία, δερματικό εξάνθημα)	αναφυλακτικές αντιδράσεις		
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		μειωμένη όρεξη, αύξηση της όρεξης		μεταβολές στη διαβητική μεταβολική κατάσταση (αύξηση ή μείωση των τιμών γλυκόζης του αίματος)		
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		αλλαγές στη διάθεση, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου				
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		κεφαλαλγία, παραισθησία		ίλιγγος, παροδική δυσγευσία	Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα της ίδιας κατηγορίας ουσιών, έχουν υπάρξει αναφορές για πολύ σπάνιες περιπτώσεις αποπληξίας της υπόφυσης μετά την αρχική χορήγηση λευπρορελίνης σε ασθενείς με αδένωμα της υπόφυσης.	Σπασμοί, Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση (ψευδοόγκος εγκεφάλου) (βλ. παράγραφο 4.4)
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>						παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	εξάψεις			μεταβολές στην πίεση του αίματος (υπέρταση ή υπόταση), θρόμβωση		

<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>				πνευμονική εμβολή		διάμεση πνευμονοπάθεια
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		ναυτία/έμετος	διάρροια			
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			ξηρότητα δέρματος ή βλενογόννου, νυκτερινή εφίδρωση	αλωπεκία		
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	οστικός πόνος	άλγος στις αρθρώσεις και/ή την πλάτη, μυασθένεια				απομετάλλωση οστών (βλ. παράγραφο 4.4)
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		νυκτουρία, δυσουρία, συχνοουρία	κατακράτηση ούρων			
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	μειωμένη ή απώλεια της γενετήσιας ορμής και της σεξουαλικής ικανότητας, μείωση του μεγέθους των όρχεων	γυναίκομαστία	άλγος όρχεων			
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	αυξημένη εφίδρωση, αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, π.χ. ερυθρότητα, άλγος, οίδημα, κνησμός που συνήθως υποχωρεί ακόμη και με τη συνέχιση της θεραπείας	κόπωση, περιφερικό οίδημα				

<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	αύξηση σωματικού βάρους	απώλεια σωματικού βάρους, αύξηση της LDH, των τρανσαμινασών (ALT, AST), της γάμμα-GT και της αλκαλικής φωσφατάσης, που μπορεί να είναι επίσης εκδήλωση της υποκείμενης νόσου				
-------------------------------	-------------------------	--	--	--	--	--

Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος για διάμεση πνευμονία κυρίως στην Ιαπωνία.

#### Ειδικές σημειώσεις

Η ανταπόκριση στη θεραπεία με το Prostateplon μπορεί να παρακολουθηθεί με τη μέτρηση των συγκεντρώσεων 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 συγκεντρώσεις τεστοστερόνης, οι οποίες είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται έπειτα από αμφίπλευρη ορχεκτομή και διατηρούνται σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Μπορεί να συμβεί παροδική αύξηση των επιπέδων της όξινης φωσφατάσης κατά την αρχική φάση της θεραπείας. Τα φυσιολογικά επίπεδα ή τα επίπεδα που προσεγγίζουν το κανονικό συνήθως επιτυγχάνονται πάλι έπειτα από μερικές εβδομάδες.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν παρατηρηθεί αποστήματα στη θέση της ένεσης. Σε μία περίπτωση αποστημάτων στη θέση της ένεσης παρατηρήθηκε ανεπαρκής απορρόφηση της λευπρορελίνης από το σκεύασμα μακράς διάρκειας δράσης (depot formulation), συνεπώς σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται 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 μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Εθνικός Οργανισμός 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 σήμερα δεν έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα δηλητηρίασης.

Ακόμη και όταν χορηγήθηκαν δόσεις έως 20 mg οξικής λευπρορελίνης ανά ημέρα για 2 έτη, όπως συνέβη στις πρώτες κλινικές μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν άλλες ή νέες ανεπιθύμητες ενέργειες πέρα



από εκείνες που εμφανίστηκαν 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, είναι ένα συνθετικό ανάλογο του φυσικού υποθαλαμικού «εκλυτικού παράγοντα» LHRH, ο οποίος ελέγχει την έκκριση των γοναδοτροπινών ορμονών LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη) και FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) από τον πρόσθιο λοβό του αδένου της υπόφυσης. Αυτές οι ορμόνες με τη σειρά τους διεγείρουν τη σύνθεση των στεροειδών στις γονάδες.

Σε αντίθεση με τη φυσιολογικά παραγόμενη LHRH, η οποία εκκρίνεται κατά ώσεις από τον υποθάλαμο, η οξική λευπρορελίνη – γνωστή και ως αγωνιστής της LHRH – αποκλείει με συνεχή τρόπο τους υποδοχείς της LHRH του αδένου της υπόφυσης κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας και έπειτα από την αρχική βραχυχρόνια διέγερση, προκαλώντας ρύθμιση προς τα κάτω. Ως αποτέλεσμα υπάρχει αναστρέψιμη καταστολή της έκκρισης της γοναδοτροπίνης, με επακόλουθη μείωση των συγκεντρώσεων της τεστοστερόνης.

Η συγκέντρωση τεστοστερόνης μειώνεται και αυτό κατά συνέπεια επηρεάζει την αύξηση του προστατικού ιστού, ο οποίος είχε υποστεί καρκινωματώδεις εξαλλαγές και που 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 αδένου της υπόφυσης και κατά συνέπεια στη μείωση των συγκεντρώσεων της LH, της FSH και της DHT. Κατά τη διαδικασία το επίπεδο της τεστοστερόνης μειώνεται σε επίπεδο ευνουχισμού.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα καταδείχθηκε επίσης μία αντιανδρογόνα δράση και αναστολή της αύξησης των καρκινωμάτων του προστάτη.

Σύμφωνα με προκλινικές και κλινικές μελέτες, η θεραπεία με οξική λευπρορελίνη κάθε 3 μήνες αναστέλλει την έκκριση της γοναδοτροπίνης έπειτα από αρχική διέγερση.

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

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

Αντιθέτως, η μακροχρόνια θεραπεία με οξική λευπρορελίνη προκαλεί σε όλους τους ασθενείς μείωση στις συγκεντρώσεις της LH και της FSH. Οι συγκεντρώσεις των ανδρογόνων που επιτυγχάνονται στους άνδρες είναι παρόμοιες με εκείνες έπειτα από αμφίπλευρη ορχεκτομή. Οι μεταβολές αυτές συνήθως εμφανίζονται 2-3 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της θεραπείας και διατηρούνται καθ' όλη τη χρονική διάρκεια της θεραπείας. Για το λόγο αυτό, η οξική λευπρορελίνη μπορεί επίσης 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 αντικατασταθεί από χορήγηση οξικής λευπρορελίνης κάθε 3 μήνες. Μέχρι στιγμής, είναι δυνατή η

διατήρηση των επιπέδων της τεστοστερόνης σε τιμές ευνουχισμού έπειτα από συνεχή χορήγηση οξικής λευπρορελίνης για χρονικό διάστημα 5 ετών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III με οξική λευπρορελίνη, αξιολογήθηκαν 263 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα προστάτη σταδίων T3-T4 ή pT3, N0, M0. Οι 133 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό ακτινοθεραπείας με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού και 130 ασθενείς έλαβαν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μόνο με οξική λευπρορελίνη για 3 έτη.

Με βάση τα κριτήρια ASTRO (κριτήρια Phoenix), η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε διάστημα 5 ετών ήταν 60,9% (64,7%) στη θεραπεία συνδυασμού σε σύγκριση με 8,5% (15,4%) που ήταν στην ομάδα με μονοθεραπεία ορμονών ( $p = 0,0001$ , [ $p = 0,0005$ ]).

Σύμφωνα με τα κριτήρια ASTRO, ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου ήταν 3,8 φορές υψηλότερος στην ομάδα που έλαβε μόνο θεραπεία ορμονών (95% CI [2,17, 6,49]).

Η διάμεση κλινική ή βιοχημική επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σύμφωνα με τα κριτήρια ASTRO ήταν 641 ημέρες (95% CI [626, 812]) στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία ορμονών έναντι 2.804 ημερών (95% CI [2,090; -],  $p < 0001$ ) στην ομάδα που έλαβε θεραπεία συνδυασμού.

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά την τοπική εξέλιξη (HR 3,6 [95% CI {1,9, 6,8},  $p < 0,0001$ ]), μεταστατική εξέλιξη ( $p < 0,018$ ) και επιβίωση χωρίς μεταστάσεις ( $p = 0,018$ ) στην ομάδα της θεραπείας συνδυασμού έναντι της θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού ως μονοθεραπεία. Θα μπορούσε να αποδειχθεί με σαφήνεια σε αυτή τη μελέτη ότι ο συνδυασμός θεραπειών ανδρογονικού αποκλεισμού με ακτινοθεραπεία επί 3 έτη είναι ανώτερος σε σύγκριση με τη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού ως μονοθεραπεία.

Οι ακόλουθες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία συνδυασμού με ανάλογα της LHRH είναι επίσης ανώτερη της ακτινοθεραπείας ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του προστάτη.

Στη τυχαιοποιημένη μελέτη RTOG 85-31 έχουν συμπεριληφθεί 977 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα του προστάτη σταδίου T1-T3 με μεταστάσεις στους λεμφαδένες, διάσπαση του προστάτη ή διείσδυση του καρκίνου του προστάτη στους σπερματικούς αδένες. 488 ασθενείς έλαβαν συνδυασμό ακτινοθεραπείας με μακροχρόνια θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού με gosereline, ενώ 489 ασθενείς έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία. Τα αποτελέσματα δείχνουν σαφώς ότι η θεραπεία συνδυασμού είναι ανώτερη έναντι της ακτινοθεραπείας ως μονοθεραπεία.

Η 10ετής επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 37% έναντι 23% ( $p < 0,001$ ). Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου με τιμή PSA  $< 1,5$  ng/ml ήταν 31% έναντι 9%, η τοπική υποτροπή εμφανίστηκε σε 23% έναντι 38% ( $p < 0,0001$ ) και η εξέλιξη με μεταστάσεις συνέβη σε 24% έναντι 39% ( $p < 0,0001$ ). Η συνολική επιβίωση ήταν 49% έναντι 39% ( $p = 0,002$ ) και η ειδική για τη νόσο θνησιμότητα ήταν 16% έναντι 22% ( $p = 0,0052$ ).

Η ανωτερότητα του συνδυασμού της ακτινοθεραπείας με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού με ανάλογα της LHRH σε σύγκριση μόνο με την ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη με μέτριο προφίλ κινδύνου έχει αποδειχθεί στην ακόλουθη κλινική μελέτη.

Η τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη Φάσης III RTOG 94-08 έχει διεξαχθεί σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη σταδίου T1b, T1c, T2a ή T2b και τιμή PSA  $\leq 10$  ng/ml.

Η υποομάδα των ασθενών με ένα μέτριο προφίλ κινδύνου, που ορίζεται από Gleason-Score 6 σε συνδυασμό με τιμή PSA που κυμαίνεται από  $> 10$  ng/ml έως 20 ng/ml, ή σταδίου T2b περιλάμβανε 524 ασθενείς στην βραχείας διάρκειας ομάδα θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού για 4 μήνες (2 μήνες πριν και 2 μήνες σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία) και 544 ασθενείς στην ομάδα με ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία.

Στην υποομάδα με μέτριο προφίλ κινδύνου, η ομάδα που έλαβε συνδυασμό ακτινοθεραπείας και θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού με gosereline ή οξική λευπρορελίνη ήταν ανώτερη από την ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία.

Η συνολική επιβίωση μετά από 10 έτη ήταν 61% έναντι 54% (αναλογία κινδύνου 1,23, 95% CI [1,02-1,49,  $p = 0,03$ ]). Η ειδική θνησιμότητα ήταν 3% έναντι 10% (αναλογία κινδύνου 2,49, 95% CI [1,50-4,11,  $p = 0,004$ ]) και η βιοχημική εξέλιξη ήταν 28% έναντι 45% 95% CI [1,45-2,21,  $p < 0,001$ ]).

Η χρήση σε ασθενείς με εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη με υψηλό προφίλ κινδύνου βασίζεται σε δημοσιευμένες κλινικές μελέτες για την ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με αγωνιστές της LHRH, συμπεριλαμβανομένης της οξικής λευπρορελίνης.

Τα κλινικά δεδομένα έχουν δημοσιευθεί σε πέντε κλινικές μελέτες που όλες δείχνουν σαφώς το πλεονέκτημα του συνδυασμού της ακτινοθεραπείας με αγωνιστές της LHRH (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 και D'Amico et al., JAMA 2004). Η σαφής διαφοροποίηση του πληθυσμού της μελέτης μεταξύ των ενδείξεων τοπικά προχωρημένου καρκίνου του προστάτη και εντοπισμένου καρκίνου του προστάτη με υψηλό προφίλ κινδύνου δεν ήταν δυνατή.

Έχει αποδειχθεί με κλινικά δεδομένα ότι η ακτινοθεραπεία που ακολουθείται από 3 χρόνια θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού πρέπει να προτιμάται έναντι της ακτινοθεραπείας που ακολουθείται από 6 μήνες θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού.

Σε κλινικές οδηγίες για ασθενείς σταδίου T3 έως T4, συνιστάται διάρκεια θεραπείας ανδρογονικού αποκλεισμού 2-3 ετών.

Σε ασθενείς με μεταστατικό, ανθεκτικό στο χειρουργικό ευνοχισμό καρκίνο του προστάτη, έχει δειχθεί το όφελος από επιπρόσθετους παράγοντες όπως αναστολείς της σύνθεσης ανδρογόνων (π.χ. abiraterone acetate), αντιανδρογόνα (π.χ. enzalutamide), ταξάνες (π.χ. docetaxel ή paclitaxel) ή παράγοντες ακτινοθεραπείας (π.χ. Radium-223) επιπλέον των αγωνιστών της LHRH, όπως η οξική λευπρορελίνη.

## 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 εβδομάδων) έπειτα από την ένεση του βιοδιασπώμενου εμφυτεύματος Prostateon 5 mg. Το πολυμερές απορροφάται με τον ίδιο τρόπο, όπως ένα νήμα χειρουργικού ράμματος.

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

Η AUC κατά τη διάρκεια τρίμηνης θεραπείας με Prostateon 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 139,6 ml/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, δε φαίνεται να έχει κάποια κλινική συσχέτιση.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οι προκλινικές μελέτες με οξική λευπρορελίνη έχουν δείξει επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα, οι οποίες ήταν αναμενόμενες βάσει των γνωστών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της λευπρορελίνης.

### *Καρκινογένεση*

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.

### *Μεταλλαξιγένεση*

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

### *Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή*

Στις μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν αυξημένη εμβρυϊκή θνησιμότητα και μειωμένο εμβρυϊκό βάρος. Οι επιδράσεις στην εμβρυϊκή 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 Prostatlant.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυγαλακτικό οξύ

### **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 πλαστική σύριγγα από πολυκαρβονικό εστέρα που φέρει έμβολο από συμπολυμερές ακρυλονιτρίλιο-βουταδιενο-στυρενίου και βελόνη, η οποία είναι σφραγισμένη εντός σάκου από σύνθετο φύλλο από polyethylene terephthalate/αλουμίνιο/PE.

Μεγέθη συσκευασίας:

1 x 1 εμφύτευμα με 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας)

2 x 1 εμφύτευμα με 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας)

3 x 1 εμφύτευμα με 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας)

5 x 1 εμφύτευμα με 5 mg λευπρορελίνης (ως οξικό άλας)

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

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

Καμία ειδική υποχρέωση για την απόρριψη.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
A-6250 Kundl  
Αυστρία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

71627/30-9-2016

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Σεπτεμβρίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Σεπτεμβρίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

02 Αυγούστου 2022