

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enanton Depot Dual 3,75 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku
Enanton Depot Dual 11,25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Enanton Depot Dual 3,75 mg: Esitäytetty ruisku sisältää leuproreliinasetaattia 3,75 mg, joka vastaa 3,57 mg leuproreliiniemästä.

Enanton Depot Dual 11,25 mg: Esitäytetty ruisku sisältää leuproreliinasetaattia 11,25 mg, joka vastaa 10,72 mg leuproreliiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku.

Valkoinen jauhe ja kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

Pitkälle edenneen prostatasyövän hoito

Vaikean endometrioosin hoito ja kohdun myoomien pienentäminen (leiomyomata uteri)

Pediatriset potilaat: Sentraalisen enneaikaisen puberteetin hoito (alle 9-vuotiaat tytöt, alle 10-vuotiaat pojat).

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

Pitkälle edenneen prostatasyövän hoito

Pediatriset potilaat: Sentraalisen enneaikaisen puberteetin hoito (alle 9-vuotiaat tytöt, alle 10-vuotiaat pojat).

4.2 Annostus ja antotapa

Enanton Depot Dual injektio tulee antaa subkutaanisesti.

Annostus

Prostatasyöpä:

Tavallinen annostus on 3,75 mg:n kerta-annos subkutaanisesti joka neljäs viikko tai 11,25 mg subkutaanisesti kolmen kuukauden välein. Hoitoa ei tule tilapäisesti keskeyttää tai lopettaa enneaikaisesti oireiden lieventyessä tai tumorin koon pienentyessä.

Enanton Depot Dual -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on tai joille voi kehittyä virtsatieobstruktio tai selkäydinvaurioita (ks. myös kohta 4.4).

Endometrioosi:

Tavallinen annostus on 3,75 mg:n kerta-annos ihon alle joka neljäs viikko korkeintaan kuuden kuukauden ajan. Hoito tulisi aloittaa kuukautiskierron 1.-5.n vuorokauden aikana.

Kohdun myoomat:

Suosittelava annostus on 3,75 mg:n kerta-annos subkutaanisesti joka neljäs viikko korkeintaan kolmen kuukauden ajan.

Antotapa

Ainoastaan asiaan perehtyneiden terveydenhuollon ammattilaisten tulee valmistella, saattaa käyttövalmiiksi ja antaa Enanton Depot Dual injektio-valmiste.

Enanton Depot Dual annetaan subkutaanisena injektiona. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Pediatriset potilaat

Leuproreliiniasetaattihoidon on tapahduttava lastenendokrinologin valvonnassa.

Annostus on säädettävä yksilöllisesti.

Suosittelava aloitusannos määräytyy painon mukaan.

Vähintään 20 kg:n painoiset lapset

1 ml (3,75 mg leuproreliiniasetaattia) liuosta, joka sisältää 44,1 mg pitkävaikutteisia mikrokapseleita 1 ml:ssa kuljetinliuosta, annetaan kertainjektiona ihon alle kerran kuukaudessa.

1 ml (11,25 mg leuproreliiniasetaattia) liuosta, joka sisältää 130,0 mg pitkävaikutteisia mikrokapseleita 1 ml:ssa kuljetinliuosta, annetaan kertainjektiona ihon alle joka kolmas kuukausi.

Alle 20 kg:n painoiset lapset

Enanton Depot Dual 3,75 mg ja 11,25 mg -valmisteet eivät sovellu käytettäväksi alle 20 kg painaville lapsille, koska esitäytetty injektioruisku ei sovellu alle 1 ml:n annostelutilavuuksille.

Jäljelle jäänyt liuos on hävitettävä. Lapsen painon nousua on seurattava.

Annosta on mahdollisesti suurennettava sentraalisen enneaikaisen puberteetin aktiivisuuden mukaan, jos suppressio on riittämätön (kliinistä näyttöä, esim. tiputteluvuotoa tai riittämätön gonadotropiinin suppressio LHRL-testissä).

Enanton Depot Dual 3,75 mg: Tällöin pienin tehokas kuukausiannos määritetään LHRH-testin perusteella.

Enanton Depot Dual 11,25 mg: Tällöin pienin tehokas kolmen kuukauden välein annettava annos määritetään LHRH-testin perusteella.

Enanton Depot Dual –valmisteissä käytettävä esitäytetty injektioruisku ei sovellu alle 1 ml:n annostelutilavuuksille.

Pistoskohdan steriilejä absesseja ilmeni usein, kun leuproreliiniasetaattia annettiin lihakseen suositeltua suurempina annoksina. Tällaisissa tapauksissa lääkevalmiste on siksi annettava ihon alle (ks. kohta 4.4).

Lapsille suositellaan käytettäväksi pienimpiä mahdollisia injektio-tilavuuksia, jotta vältetään lihakseen / ihon alle annettavaan injektioon liittyvät epämukavat tuntemukset.

Hoidon kesto määräytyy hoidon alussa tai hoidon aikana määritettyjen kliinisten parametrien mukaan (pituuskasvuennuste, kasvunopeus, luustoikä ja/tai luustoiän nopeutuminen), ja kestosta päättää hoitava lääkäri yhdessä lapsen huoltajan ja (jos tarkoituksenmukaista) lapsen itsensä kanssa.

Luustoikää on seurattava hoidon aikana 6-12 kuukauden välein.

Hoidon lopettamista on harkittava, jos tytön luustoikä on yli 12 vuotta tai pojan luustoikä on yli 13 vuotta. Harkinnassa on otettava huomioon kliniset parametrit.

Tytön hoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin on varmistettu, ettei hän ole raskaana. Raskauden mahdollisuutta hoidon aikana ei yleensä voida sulkea pois. Tällöin on käännyttävä lääkärin puoleen.

Huom:

Enanton Depot Dual 3,75 mg: Antovälin on oltava 30 ± 2 vuorokautta, jotta ennenaikaisen puberteetin oireet eivät uusiudu.

Enanton Depot Dual 11,25 mg: Antovälin on oltava 90 ± 2 vuorokautta, jotta ennenaikaisen puberteetin oireet eivät uusiudu.

Erityisryhmät

Leuproreliiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Yksittäisiä havaintoja on tehty leuproreliinin seerumitasojen eroista (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Leuproreliiniasetaatti on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, synteettiselle GnRH:lle tai GnRH-johdannaisille
- epänormaali, diagnosoimaton emättimen verenvuoto
- raskaus (tai raskausepäily) ja imetys, ks. myös kohta 4.6
- tytöt, joilla on sentraalinen ennenaikainen murrosikä:
 - raskaus ja imetys
 - selvittämätön verenvuoto emättimestä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Enanton Depot Dual 3,75 mg sisältää puhdistettua liivatetta, joka saattaa harvoin aiheuttaa voimakkaan allergisen reaktion ja anafylaksian oireita (urtikaria, hengenahdistus, huulten ja kurkunpään turpoaminen, jne., ks. myös kohta 4.8). Potilaiden tilaa on syytä tarkkailla injektion annon jälkeen mahdollisten yliherkkyysreaktioiden varalta.

Maksan toimintaa on syytä seurata leuproreliiniasetaattihoidon aikana, koska seerumin transaminaasien, AFOS:in, GT:n, LDH:n ja bilirubiinin nousu on mahdollista (ks. myös kohta 4.8).

Potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten leuproreliiniasetaatilla, on olemassa suurentunut riski sairastua masennukseen (joka voi olla vakava). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee.

Pitkäaikaiseen gonadotropiinin puutokseen (molempien munasarjojen poistosta, munasarjojen ablaatiosta tai GnRH-agonistihoidosta johtuen) tai androgeenin puutokseen (molempien kivesten poistosta tai GnRH-agonistihoidosta johtuen) on yhdistetty lisääntynyt riski luun mineraalipitoisuuden laskuun, joka saattaa aiheuttaa osteoporoosia ja lisääntynyttä luumurtumariskiä potilailla, joilla on muita riskitekijöitä (ks. myös kohta 4.8).

Markkinoille tulon jälkeen on havaittu epileptisiä kohtauksia potilailla, joita on hoidettu leuproreliiniasetaatilla. Epileptisiä kohtauksia on ilmennyt lapsilla ja aikuisilla riippumatta siitä onko potilaalla ollut aiemmin epilepsiaa, kouristuksia tai näille altistavia riskitekijöitä.

Endogeenisen sukupuolihormonituotannon estymiseen, androgeenihoidon aikana tai gonadotropiinin puutoksesta johtuen (menopausaalisilla naisilla), on yhdistetty kohonnut riski aineenvaihduntamuutoksille (kuten glukoosi- intoleranssi ja diabeteksen pahentuminen) ja sydän- ja verisuonisairauksille. Tutkimusnäyttö kardiovaskulaarisen kuolleisuuden lisääntymisestä on ristiriitaista. Potilaat, joilla on kohonnut riski aineenvaihdunta-, sydän- tai verisuonisairauksille, tulee arvioida huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja heitä on asianmukaisesti seurattava GnRH-hoidon aikana.

Prostatasyöpä

Voimakkaana aivolisäkkeen ja sukupuolirauhasten toimintaan vaikuttavana GnRH-johdannaisena leuproreliiniasetaatti saattaa hoidon alussa ohimenevästi lisätä seerumin testosteronipitoisuutta, joka heti ensimmäisen injektion jälkeen voi aiheuttaa luukivun pahenemista, virtsateiden tukkeutumista, verivirtsaisuutta, alaraajaheikkoutta, parestesiaa ja potilaan kliinisen tilan tilapäisen huononemisen (ns. "flare"-ilmiö, ks. myös kohta 4.8). Oireiden tulee yleensä laantua hoidon jatkuessa. "Flare"-ilmiön riskin pienentämiseksi potilaalle voidaan antaa antiandrogeeniä. Ko. hoito aloitetaan kolme päivää ennen Enanton Depot Dual -hoitoa ja sitä jatketaan 2-3 viikon ajan.

Potilaita, joilla on eturauhassyövän tai metastaasin aiheuttama virtsatieobstruktio tai selkäydinvaurio, tulee tarkkailla huolellisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, koska oireet saattavat pahentua (ks. myös kohta 4.8).

Testosteronin ja PSA:n (prostate specific antigen) pitoisuuksia seerumissa voidaan seurata Enanton Depot Dual -hoidon vasteen toteamiseksi. Testosteronitaso nousee ensimmäisen viikon aikana ja laskee sen jälkeen. Kastraatiotaso (määritelty 0,25 ng/ml) saavutetaan 2-4 viikon sisällä, ja se kestää koko hoidon ajan.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa. Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin leuproreliiniasetaattihoito aloitetaan.

Endometrioosi ja kohdun myoomat

Ennen hoidon aloittamista tulee varmistaa, että potilas ei ole raskaana (ks. kohta 4.3). Hoito aloitetaan kuukautiskierron 1.-5. päivän kuluessa. Raskauden ehkäisemiseksi hoidon aikana tulee käyttää ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä.

Endometrioosidiagnoosista on varmistauduttava ja muut samanlaisia oireita antavat sairaudet (esim. pahanlaatuiset kasvaimet) on poissuljettava ennen hoidon aloittamista. Enanton Depot Dual -hoito on syytä lopettaa, mikäli potilaalla hoidon aikana todetaan kasvaimia tai kliinisessä tilassa ei tapahdu paranemista.

Enanton Depot Dual nostaa hoidon alussa ohimenevästi estradiolipitoisuuksia muiden GnRH-analogien tapaan.

Hoidon alussa, ensimmäisen injektion jälkeen potilaan kliininen tila saattaa tilapäisesti huonontua. Hoidon jatkuessa oireet kuitenkin helpottuvat.

Enanton Depot Dual -injektion vaikutusaika on neljä viikkoa ja sitä harvemmin annettu injektio saattaa aiheuttaa potilaan kliinisen tilan pahenemisen. Siksi neljän viikon välein annostelua on syytä noudattaa.

Leuproreliiniasetaatin aiheuttama elimistön estrogeenipitoisuuden lasku saattaa aiheuttaa luukatoa ja luunmurtumia. Tästä syystä hoitoa ei pidä jatkaa yli 6 kuukautta. Luuntiheyttä on syytä seurata

tarkoin, jos Enanton Depot Dual -hoito on uusittava. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on aikaisemmin todettu osteoporoosi. Ks. myös kohta 4.8.

Enanton Depot Dual -hoidon aikana voi ilmetä vakavaa emätinverenvuotoa, joten potilaan huolellinen seuraaminen on tarpeellista ja vuodon ilmetessä on ryhdyttävä asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin.

Pediatriset potilaat

Idiopaattinen ja/tai neurogeeninen sentraalinen enneaikainen puberteetti on määritettävä tarkasti ennen hoidon aloitusta.

Hoito on pitkäaikaista ja yksilöllistä. Enanton Depot Dual 3,75 mg on annettava mahdollisimman täsmällisesti kuukauden välein. Poikkeustapauksissa antoajankohtaa voi siirtää muutamalla vuorokaudella (30 ± 2 vuorokautta). Enanton Depot Dual 11,25 mg on annettava mahdollisimman täsmällisesti kolmen kuukauden välein. Poikkeustapauksissa antoajankohtaa voi siirtää muutamalla vuorokaudella (90 ± 2 vuorokautta). Tämä ei vaikuta hoitotulokseen.

Steriilien absessien kehittyminen pistoskohtaan (ilmoitettu pääasiassa lihakseen annettujen suositeltua suurempien annosten yhteydessä) voi vähentää leuproreliiniasetaatin imeytymistä.

Hormonipitoisuuksia (testosteroni, estradioli) on tällöin seurattava 2 viikon välein (ks. kohta 4.2).

Jos lapsella on etenevä aivokasvain, hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloitusta.

Tytöillä voi ilmetä emätinverenvuotoa, tiputteluvuotoa ja eritteitä ensimmäisen pistoksen jälkeen. Tämä kertoo hormonierityksen loppumisesta. Jos emätinverenvuotoa ilmenee vielä ensimmäisen tai toisen hoitokuukauden jälkeen, syy on selvitettävä.

Luun mineraalitiheys voi pienentyä käytettäessä GnRH-agonisteja sentraalisen enneaikaisen puberteetin hoitoon. Hoidon päätyttyä kertynyt luumassa kuitenkin säilyy, eikä hoito näytä vaikuttavan luun huippumassaan myöhäisessä nuoruusiässä.

Reisiluun epifyysin siirtymä on mahdollinen GnRH-hoidon päättymisen jälkeen. On esitetty, että GnRH-agonistihoidon aikainen pieni estrogeenipitoisuus heikentää kasvulevyä. Kasvu nopeutuu hoidon päättymisen jälkeen, mikä vähentää epifyysin siirtymän syntymiseen vaadittavaa leikkausvoimaa.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, leuproreliiniasetaatin samanaikaista käyttöä lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa tai voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, kuten luokan IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai luokan III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, antipsykootit, jne., pitäisi tarkoin arvioida (katso kohta 4.4).

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Leuproreliiniasetaattia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Fertiilissä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisyä Enanton Depot Dual -hoidon aikana. Ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet.

Ei ole tiedossa, erittykö depot leuproreliiniasetaatti rintamaitoon. Koska leuproreliiniasetaatin vaikutuksia imetykseen tai rintamaitoa saavaan lapseen ei tunneta, Enanton Depot Dual -valmistetta saavien naisten ei tule imettää hoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Enanton Depot Dual voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, koska leuproreliiniasetaatin on raportoitu aiheuttaneen väsymystä, näköhäiriöitä ja huimausta. Tämä on otettava huomioon autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleistä (kaikki indikaatiot)

Kuten muillakin tähän luokkaan kuuluvilla valmisteilla, aivolisäkekasvainpotilailla on raportoitu erittäin harvinaisena haittavaikutuksena aivolisäkkeen halvausta (pituitary apoplexy) ensimmäisen leuproreliiniasetaattiannoksen seurauksena.

Prostataasyöpöpotilaat:

"Flare"-ilmiö: Luukipu, virtsateiden tukkeutuminen ja alaraajaheikkous, parestesia (ks. myös kohta 4.4) ($\geq 5\%$:lla potilaista).

Elinryhmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia, thrombositopenia			
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ihottuma, kutina, urtikaria, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset ja anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon muutokset, anoreksia, kohonnut seerumin kokonais- kolesteroli- triglyseridi-, tai glukoosipitoisuudet, hyperkalemia, virtsaahappopitoisuuden kohoaminen			Metabolinen oireyhtymä (hypertensio, dyslipidemia, insuliiniresistenssi, heikentynyt insuliinitoleranssi)
Psykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelut, masennus, unettomuus				
Hermosto		Päänsärky, huimaus, parestesia		Aivolisäkeperäinen halvaus	Epileptinen kohtaus
Silmät					Näköhäiriöt
Kuulo ja		Kuurous, tinnitus			

tasapainoelin					
Sydän		Epänormaalit EKG-löydökset, sydän-thorax-suhteen suurentuminen			Palpitaatiot, QT-ajan pidentyminen (ks.kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Kuumat aallot	Kasvojen kuumotus	Tromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhko-embolia		Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruuansulatus-elimistö		Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli		
Maksa ja sappi	LDH-pitoisuuksien nousu, maksan toiminnan häiriö (keltaisuus)	Seerumin transaminaasien, GT-AFOS- ja bilirubiini-pitoisuuksien nousu			
Iho ja ihonalainen kudος	Hikoilu	Dermatiitti, hiusten kasvu päässä, ihottuma, kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasjeikkous	Nivel- tai luukipu, hartiakipu, alaselkä- tai raajakipu	Myalgia		Luukato (sis. selkärangan murtuma), luun mineraalipitoisuuden lasku
Munuaiset ja virtsatiet		Tiheävirtsausuus, verivirtsausuus, seerumin ureapitoisuuden kohoaminen			
Sukupuolielimet ja rinnat	Libidon alentuminen, impotenssi, kivesatrofia	Gynekomastia, epämiellyttävä tunne lantiopohjan alueella			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio, kuumotus	Kävelemis-vaikkeudet, turvotus, paineen tunne rinnassa, jäykkyys, huonovointisuus, väsymys, kuume, injektioalueen kipu, kovettumat tai punoitus	Injektioalueen absessit		

Endometriosipotilaat:

Elinryhmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon
Infektiot	Vaginiitti				

Veri ja imukudos		Erythroosytoosi, leukopenia, thrombositopenia, pidentynyt osittainen tromboplastiiniaika			Anemia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ihottuma, kutina, urtikaria, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset ja anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Painon muutokset	Lisääntynyt seerumin fosforipitoisuus, hyperkalsemia, hyperkalemia, seerumin kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksien nousu, anoreksia			Metabolinen oireyhtymä (hypertensio, dyslipidemia, insuliiniresistenssi, heikentynyt insuliinitoleranssi)
Psyykkiset häiriöt	Tunne-elämän vaihtelut, unettomuus,	Mielialan vaihtelut, masennus, ärtyneisyys, alakuloisuus			
Hermosto	Päänsärky, huimaus, tuntoharhat, hikoilu	Raajojen tunnottomuus, karpaalitunnelisyndrooma		Aivolisäkeperäinen halvaus	Epileptinen kohtaus
Silmät		Näköhäiriöt			
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus			
Sydän		Palpitaatio			QT-ajan pidentyminen (ks.kohdat 4.4 ja 4.5)
Verisuonisto	Kuumat aallot, kuumotus (feeling of warmth)	Kohonnut verenpaine	Tromboosi		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhko-embolia		Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu,			

		turvotuksen tunne mahassa, ripuli, ummetus, stomatiitti, huulien tunnottomuus			
Maksa ja sappi		Seerumin transaminaasien, LDH-, γ -GT-, AFOS- ja bilirubiinipitoisuuksien kohoaminen, maksan toiminnan häiriö (keltaisuus)			
Iho ja ihonalainen kudus		Akne, ihon kuivuminen, alopecia runsaskarvaisuus, kynsimuutokset, ihottuma, kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, luukipu, lihasheikkous, hartioiden jäykkyys	Nivelten jäykkyys, lannealueen kipu, myalgia, alaraajakipu, luukato			Luukato (sis. selkärangan murtuma), luun mineraalipitoisuuden lasku
Munuaiset ja virtsatiet		Tiheävirtsaus, kivulias virtsaus, seerumin ureapitoisuuden kohoaminen			
Sukupuolielimet ja rinnat	Emättimen kuivuus, rintojen arkuus	Emätinverenvuoto, libidon alentuminen, yhdyntäkivut, lisääntynyt valkovuoto, ovariaalinen hyperstimulaatio-syndrooma, rintojen turvotus tai atrofia			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Injektiokohdan kipu, kovettuma ja punoitus, väsymys, huonovointisuus, epämiellyttävä tunne rinnan alueella, turvotus, jano	Injektioalueen absessit		

Lisäksi GnRH-analogien käytön yhteydessä miespotilailla voi ilmetä metabolisia muutoksia (esim. glukoosi-intoleranssia tai diabeteksen pahentumista) tai sydän- ja verisuonitapahtumien riskin suurenemista.

Pediatriset potilaat:

Hoidon alkuvaiheessa sukupuolihormonipitoisuus nousee lyhytaikaisesti ja pienenee sen jälkeen prepubertaaliselle tasolle. Tämän farmakologisen vaikutuksen vuoksi haittavaikutuksia voi ilmetä erityisesti hoidon alussa.

Elinryhmä	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, ihottuma, kutina, urtikaria, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset ja anafylaktinen reaktio	
Psykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelut, masennus		
Hermosto	Päänsärky	Aivolisäkeperäinen halvaus	Epileptinen kohtaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu/vatsan kouristelu, pahoinvointi/oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudus	Akne		
Sukupuolielimet ja rinnat	Emätinverenvuoto, tiputteluvuoto, erite*		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan reaktiot		

*) Tiputteleva verenvuoto emättimestä hoidon jatkuessa (ensimmäisen hoitokuukauden aikana mahdollisesti ilmenneen tyhjennysvuodon jälkeen) voi olla merkki aliannostuksesta. Aivolisäkkeen suppressio on tällöin määritettävä LHRH-testillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilasta tulee tarkkailla huolellisesti, ja hänelle tulee antaa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet, gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: L02AE02.

Enanton Depot Dual -valmisteiden vaikuttava aine on leuproreliiniasetaatti, pitkävaikutteinen GnRH (LHRH) -analogi, joka terapeuttisia annoksia pitkäaikaisesti käytettäessä on tehokas gonadotropiinierityksen inhibiittori. Leuproreliiniasetaatti on noin 100 kertaa potentimpi kuin luonnollinen GnR-hormoni.

Tutkimuksissa ihmisillä ja eläimillä leuproreliiniasetaatin pitkäaikaisen annon on hoidon alussa tapahtuvan stimulaation jälkeen todettu johtavan munasarjojen ja kivisten steroidogeneesin suppressioon. Munasolujen ja kivisten toiminta palautuu normaaliksi lääkähoidon lopettamisen jälkeen.

Ihmisillä leuproreliiniasetaatti aiheuttaa aluksi luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkeliä stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuksien lisääntymisen, mikä aiheuttaa sekä miehillä että naisilla gonadaalisteroidipitoisuuksien hetkellisen nousun. Jatkuva leuproreliinin anto kuitenkin vähentää gonadotropiini- ja sukupuolisteroidipitoisuuksia. Tämä vaikutus on todettavissa 2-4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta.

Endometrioosin hoito leuproreliiniasetaatilla aiheuttaa potilaan estrogeenituotannon vähenemisen, mikä saa aikaan luun tiheyden laskun. Tästä syystä Enanton Depot Dual -hoito ei saa kestää 6 kuukautta pidempään ilman korvaavaa estrogeenihoidoa.

Pediatriset potilaat:

Aivolisäkeperäisten gonadotropiinien vapautuminen estyy palautuvasti, ja estradiolin (E2) tai testosteronin pitoisuudet pienenevät prepubertaaliselle tasolle.

Sukupuolirauhasten stimulaatio voi aluksi aiheuttaa verenvuotoa emättimestä tytöillä, joiden kuukautiset ovat alkaneet ennen hoidon aloitusta. Hoidon alussa voi esiintyä tyhjennysvuotoa. Vuoto lakkaa yleensä, kun hoitoa jatketaan.

Mahdolliset hoitovaikutukset ovat:

- gonadotropiinien perustason ja stimuloitun tason suppressio prepubertaaliselle tasolle
- sukupuolihormonien ennenaikaisesti suurentuneiden pitoisuuksien palautuminen prepubertaaliselle tasolle ja ennenaikaisten kuukautisten loppuminen
- somaattisen puberteettikehityksen pysähtyminen/palautuminen (Tannerin asteikko)
- kronologisen iän ja luustoiän suhteen paraneminen/normalisoituminen
- luustoiän etenemisen esto
- kasvunopeuden hidastuminen ja normalisoituminen
- pidempi lopullinen aikuispituus.

Hoidon tuloksena patologistesti ja ennenaikaisesti aktivoituneen hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakselin toiminta palautuu esipuberteetti-ään tasolle.

Pitkäkestoisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa lapsille annettiin leuproreliinia enintään 15 mg/kk yli 4 vuoden ajan, puberteetin eteneminen alkoi uudelleen hoidon päättymisen jälkeen. 20 tyttöä seurattiin aikuisikään asti. 80 %:lla näistä 20 tutkittavasta oli normaali kuukautisrytmi, ja 7 tutkittavalla oli yhteensä 12 raskautta, mukaan lukien 4 tutkittavan monisikiöiset raskaudet.

5.2 Farmakokineetiikka

Leuproreliiniasetaatti ei imeydy suun kautta otettuna. Biologinen hyötyosuus subkutaanisesti annetun injektion jälkeen on lähes täydellinen (94 %). Leuproreliinipitoisuus plasmassa kohoaa aluksi huippuunsa noin 3 tunnin kuluttua injektion annosta, jonka jälkeen se laskee ylläpitotasolle 7-14 päivän kuluessa, ja leuproreliinia vapautuu tasaisesti, 3,75 mg Depot -valmisteesta noin 28 päivän ajan, 11,25 mg Depot -valmisteesta jopa yli 3 kuukauden ajan, saaden aikaan enimmälle osaa potilaita testosteronitason laskun alle kastraatitason 4 viikossa.

Subkutaanisen annostelun jälkeen leuproreliini eliminoituu kaksivaiheisesti plasmasta. Lääkkeen kinetiikka on lineaarista. Puoliintumisaika plasmassa on lyhyt, noin 3 tuntia (2,6-3,8 t) kummankin antotavan jälkeen. 43-49 % leuproreliinista sitoutuu plasman proteiineihin. Eksogeeninen GnRH jakautuu laajasti solunulkoiseen nesteeseen, jakautumistilavuus on 27-36 l. Leuproreliini hajoaa entsyymaattisesti ja erittyy munuaisten kautta.

Leuproreliiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa korkeita leuproreliinitasoja on joissakin tapauksissa mitattu kun taas maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla todettiin alhaisia leuproreliinipitoisuuksia. Havainnolla ei ole kuitenkaan kliinistä merkitystä.

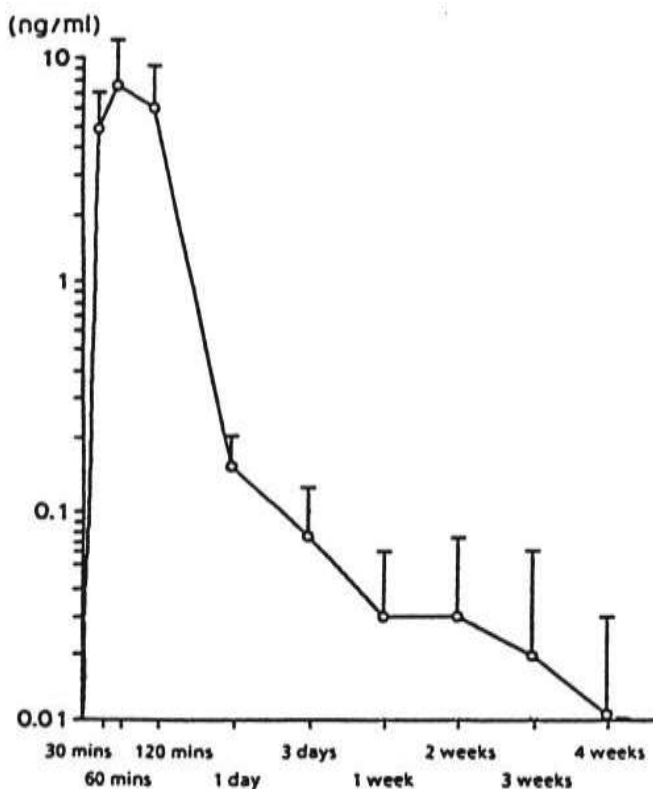
Leuproreliiniasetaatin metaboliaa, jakautumista ja eritystä ihmisillä ei ole täysin selvitetty.

Leuproreliiniasetaatin erittymisestä rintamaitoon tai kulkeutumisesta istukkaan ei ole tietoa.

Pediatriset potilaat

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

Leuproreliinin pitoisuudet seerumissa depotmuotoisen leuproreliiniasetaatin subkutaanisen kertainjektion jälkeen, kun annos oli 30 µg/kg, on esitetty kuvassa 1. Huippupitoisuudet seerumissa saavutettiin 60 minuuttia annon jälkeen (7,81 ± 3,59 ng/ml). AUC_{0-672} on 105,78 ± 52,40 ng x h/ml.



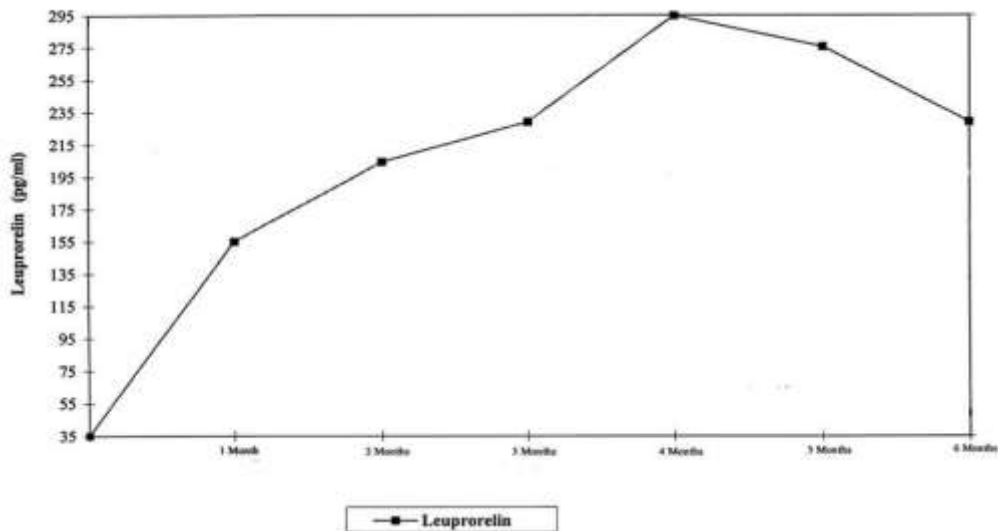
Kuva 1: Leuproreliinin pitoisuudet seerumissa depotmuotoisen leuproreliiniasetaatin subkutaanisen kertainjektion jälkeen, kun annos oli 30 µg/kg (n = 6) (mediaani ± keskihajonta)

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

Leuproreliinin pitoisuudet seerumissa kolmen kuukauden välein annetun depotmuotoisen leuproreliiniasetaatin subkutaanisen injektion jälkeen (kaksi injeksiota) kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana on esitetty kuvassa 2.

Ensimmäisen injektion jälkeen leuproreliinin huippupitoisuus seerumissa saavutettiin 4. kuukauden

kohdalla (294,79 pg/ml \pm 105,42), jonka jälkeen ne pienenevät hieman 6. kuukauteen asti (229,02 pg/ml \pm 103,33).



Kuva 2: Leuporeliinin pitoisuudet seerumissa kolmen kuukauden välein annetun depotmuotoisen leuporeliiniasetaatin subkutaanisen injektion jälkeen (kaksi subkutaanista injektiota) kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana (n = 42-43)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus (LD₅₀)

Leuporeliinin depot -formulaation akuuttia toksisuutta on tutkittu uros- ja naarashiirillä ja -rotilla neljällä annostavalla (i.p., i.m., s.c. ja p.o.). Koe-eläinten kuolemia ei ole todettu leuporeliinin annoksilla 2 000 mg ja 5 000 mg.

Toistetun annoksen toksisuus

13 viikon kroonisia toksisuustutkimuksia on tehty rotilla ja koirilla käyttäen 8 mg leuporeliiniasetaattia per painokilo viikossa. 12 kuukauden toksisuustutkimuksissa käytettiin 32 mg leuporeliiniasetaatti/kg kuukaudessa.

Kaikilla annostasoilla (alin testattu annos oli 0,8 mg leuporeliiniasetaattia/kg kuukaudessa) paikallisia ihovaurioita ilmeni injektio kohdassa, lisäksi todettiin atrofisia muutoksia lisääntymiselimissä. Rakkuloita kehittyi rotilla sekä maksaan että munuaistubulusten epiteelisoluihin kaikilla annoksilla. Sukuelinten muutokset johtuvat lääkeaineen endokriinisistä vaikutuksista.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus, vaikutukset fertiiliteettiin

Karsinogeenisuus

Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimukset on tehty rotilla ja hiirillä. Annoksesta riippuvainen nousu hypofyysiadenoomissa todettiin rotilla, kun leuporeliiniä annettiin päivittäin 0,6-4 mg, kun taas hypofyysiadenoomia ei kehittynyt hiirille, vaikka käytettiin 60 mg/kg kahden vuoden ajan.

Mutageenisuus

In vitro ja *in vivo* -tutkimukset leuporeliiniasetaatilla eivät osoittaneet mitään potentiaalista mutageenisuutta tutkittaessa geneettisiä ja kromosomimutaatioita.

Fertiiliteetti

Kohdun ja munasarjojen paino nousi, hormonitasot nousivat ja tuore keltarauhanen todettiin sukukypsillä naarasrotilla, kun leuproreliinin antaminen lopetettiin. Tässä tutkimuksessa käytettiin kahdesti päivässä 10 µg ihon alle 14 päivän ajan tai 40 µg ihon alle 13 päivän ajan.

Koiras- ja naarasrotille kehittyi normaali sukuelimistö, kun niille annettiin leuproreliinia 3 kuukautta jatkuvasti (200 µg/kg/päivä) tai jaksottaisesti (0,8 tai 2,4 mg/kg/kuukausi). F1 -sukupolvessa ei todettu mitään poikkeavuuksia. F1 -sukupolven käyttäytymistä ei tutkittu.

Kliiniset ja farmakologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hedelmällisyys oli täysin palautuva vähintään 24 viikossa lääkkeen annon lopettamisen jälkeen.

Lisääntymistoksisuus

Tutkimukset rotilla ja kaneilla eivät paljastaneet teratogeenisuutta. Sikiötoksisuutta tai kuolleisuutta on todettu kaneilla annoksella > 0,24 µg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

Injektiokuiva-aine:

Poly(maitohappo-glykoli-happo) sekapolymeeri (75:25 mol%)

Mannitoli

Liivate

Liuotin:

Mannitoli

Karmelloosinatrium

Polysorbaatti 80

Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

Injektiokuiva-aine:

Poly(maitohappo)

Mannitoli

Liuotin:

Mannitoli

Karmelloosinatrium

Polysorbaatti 80

Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis suspensio on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Enanton Depot Dual 3,75 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku:

1 x 3.75 mg (1 kaksikammioruisku (lasi, Ph.Eur tyyppi I, kumitulpat silikonoitua klorobutylikumia), jossa turvasuojuksella varustettu injektioneula (23 G)).

3 x 3.75 mg (3 kaksikammioruiskua (lasi, Ph.Eur tyyppi I, kumitulpat silikonoitua klorobutylikumia), joissa turvasuojuksella varustettu injektioneula (23 G)).

Enanton Depot Dual 11,25 mg injektiokuiva-aine ja liuotin suspensiota varten, esitäytetty ruisku:

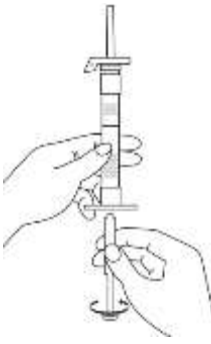
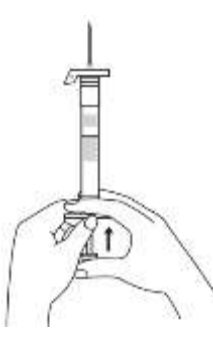
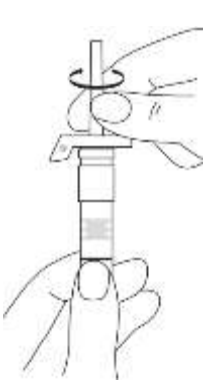
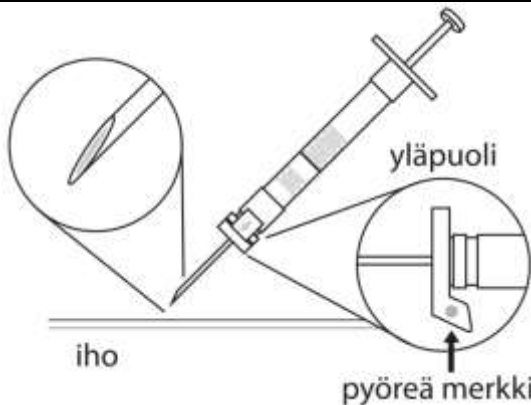
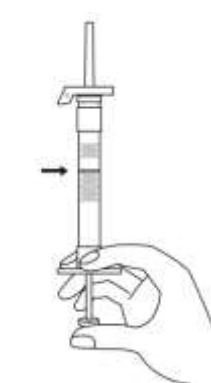
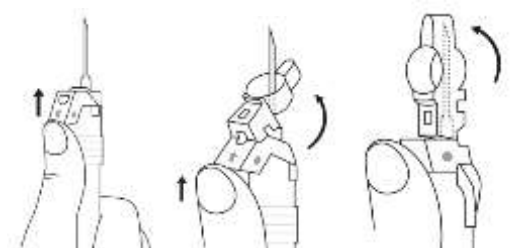
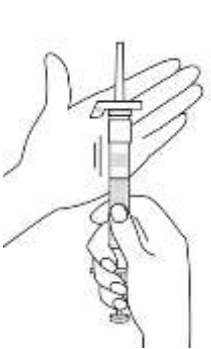
1 x 11,25 mg (1 kaksikammioruisku (lasi, Ph.Eur tyyppi I, kumitulpat silikonoitua klorobutylikumia), jossa turvasuojuksella varustettu injektioneula (23 G)).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektion valmistaminen ja antotapa

Injektiokuiva-aine ja liuotin sekoitetaan toisiinsa ennen käyttöä. **HUOM! Älä vedä mäntää taakse päin missään vaiheessa, koska tämän seurauksena tulpat erkaantuvat toisistaan, mikä voi johtaa vuotamiseen tulppien väleistä tai ruiskun mäntäpuolelta.**

	<p>1. <u>Pidä ruisku pystyasennossa (neula ylöspäin)</u>. Männän varsi kierretään kiinni ruiskun päähän kunnes taaempi kumitulppa alkaa liikkua.</p>		<p>5. Pidä ruiskua siten, että neula osoittaa ylöspäin, jotta näet, onko ruiskun sisällä ilmakuplia. Jos ilmakuplia näkyy, paina mäntää varovasti, kunnes kaikki ilma (mutta ei yhtään nestettä) poistuu ruiskusta.</p>
	<p>2. <u>Pidä ruisku pystyasennossa (neula ylöspäin)</u>. Tarkista, että neula on kunnolla kiinnitetty ruiskuun kiertämällä neulansuojuksesta myötäpäivään. Varo kiertämästä liian tiukkaan. Naputa ruiskua varovasti sormella, jotta jauhe irtoaa kammion seinästä.</p>	 <p>6. Puhdista ihoalue ennen pistosta antiseptisellä aineella. Injektiota annettaessa turvasuojuksen pyöreän merkin tulee osoittaa ylöspäin. Varmista, että neula ei lävistä verisuonta ja injisoi ruiskun koko sisältö kerralla ihonalaisesti, kuten normaalia injektiota annettaessa.</p>	
	<p>3. <u>Pidä ruisku pystyasennossa (neula ylöspäin)</u>. Työnnä mäntää hitaasti (6-8 sekuntia) kunnes keskimmäisen kumitulpan yläosa on on sinisen viivan kohdalla.</p>		
	<p>4. <u>Pidä ruisku pystyasennossa (neula ylöspäin)</u>. Ravitele varovasti ruiskua suspension saamiseksi tasa-aineiseksi. Valmis injektioneste on valkoinen maitomainen suspensio. Vedä varovasti neulan suojus irti.</p>	<p style="text-align: center;">INJEKTION JÄLKEEN</p> <p>7. Turvasuojuksen vipuun on painettuna nuoli. Heti injektion jälkeen työnnä sormella turvalaitteen vipua nuolen osoittamaan suuntaan. Tällöin suojus liikuu kohti neulan kärkeä ja lukittuu sen suojaksi. Varmista lukitus kuuntelemalla tai tunnustelemalla (lukituksesta kuuluu "klik" tai tuntuu napsahdus).</p>	

Yleisiä ohjeita

- Käytä valmis suspensio välittömästi.
- Peitä injektio kohta tarvittaessa laastarilla.
- Injektio kohtaa on syytä vaihdella, jotta lääkettä ei injisoida toistamiseen samaan paikkaan.
- Koska valmiste ei sisällä säilöntäainetta, valmis suspensio on hävitettävä, mikäli sitä ei käytetä välittömästi.
- Potilasta on syytä informoida siitä, ettei injektio aluetta saa hieroa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Enanton Depot Dual 3,75 mg: 20372
Enanton Depot Dual 11,25 mg: 20373

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.10.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.8.2020