

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Procren Depot PDS 3,75 mg, 11,25 mg ja 30 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Leuproreliiniasetaatti 3,75mg, 11,25 mg tai 30 mg  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku.  
Valmisteen kuvaus: valkoinen jauhe, liuotin: kirkas, väritön neste.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Miehet 3,75 mg, 11,25 mg ja 30 mg: Pitkälle edennyt eturauhassyöpä, kun orkiektomia ei ole indikoitu.

Naiset 3,75 mg ja 11,25 mg: Vaikean endometrioosin hoito. Rintasyövän hoito pre- ja perimenopausaalisilla naisilla, joilla hormonihoidon on indikoitu. 3,75 mg: Kohdun myoomien pienentäminen (leiomyomata uteri).

Lapset 3,75 mg ja 11,25 mg: Ennenaikaisen keskushermostoperäisen puberteetin hoito (alle 9-vuotiaat tytöt, alle 10-vuotiaat pojat)

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Eturauhassyöpä: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg subkutaanisesti 4 viikon välein, 11,25 mg 12 viikon välein tai 30 mg 6 kuukauden välein. Hoitoa ei pidä keskeyttää remission tai hoitovasteen paranemisen myötä.

Potilailla, joiden eturauhassyöpää hoidetaan GnRH-analogeilla, hoitoa jatketaan yleensä kastreatioresistentin eturauhassyövän kehittyessä ja viitaten asianmukaisiin ohjeistuksiin.

Endometrioosi: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg subkutaanisesti joka neljäs viikko tai 11,25 mg 12 viikon välein korkeintaan kuuden (6) kuukauden ajan.

Täydentävän hormonihoidon (5 mg noretisteroniasetaattia päivässä) lisäämisen Procrenilla toteutettuun endometrioosin hoitoon on osoitettu vähentävän luukatoa ja vasomotorisia oireita. Jos täydentävää hormonihoidon käytetään Procrenin kanssa, tulee kunkin hoidon hyödyt ja riskit erikseen huomioida. Tätä yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa korkeintaan kuuden (6) kuukauden ajan.

Kohdun myoomat: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg subkutaanisesti joka neljäs viikko korkeintaan kolmen (3) kuukauden ajan.

Rintasyöpä: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg 4 viikon välein tai 11,25 mg 12 viikon välein.

## *Pediatriset potilaat*

Lasten leuproreliiniasetaattihoidon on tapahduttava kokonaisuudessaan lastenendokrinologin valvonnassa.

Annostus on sovittava yksilöllisesti.

Suosittelava aloitusannos riippuu painosta.

### Lapset, jotka painavat $\geq 20$ kg

1 ml (3,75 mg leuproreliiniasetaattia) suspensiota, joka sisältää 44,1 mg lääkeainetta hitaasti vapauttavia mikrokapseleita 1 ml:ssa vehikkeliliuosta, annetaan kerran kuukaudessa kertainjektiona ihon alle.

1 ml (11,25 mg leuproreliiniasetaattia) suspensiota, joka sisältää 130,0 mg lääkeainetta hitaasti vapauttavia mikrokapseleita 1 ml:ssa vehikkeliliuosta, annetaan 3 kuukauden välein kertainjektiona ihon alle.

### Alle 20 kg painavat lapset

Näissä harvinaisissa tapauksissa käytetään seuraavaa annostusta ennenaikaisen keskushermostoperäisen puberteetin kliinisen aktiivisuuden mukaisesti:

0,5 ml (1,88 mg leuproreliiniasetaattia) annetaan kerran kuukaudessa kertainjektiona ihon alle tai 0,5 ml (5,625 mg leuproreliiniasetaattia) annetaan 3 kuukauden välein kertainjektiona ihon alle

Yli jäänyt suspensio on hävitettävä. Lapsen painonnousua tulee seurata.

Ennenaikaisen keskushermostoperäisen puberteetin kliinisestä aktiivisuudesta riippuen annoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos estovaikutus on riittämätön (kliininen näyttö esim. tiputteluvuoto tai riittämätön gonadotropiinin erityksen esto LHRH-kokeessa). Pienin tehokas kerran kuukaudessa tai 3 kuukauden välein annettava annos on tässä tapauksessa määritettävä LHRH-kokeella.

Injektiokohtaan kehittyi usein steriilejä absesseja, kun leuproreliiniasetaattia annettiin lihakseen suositeltua suurempina annostuksina. Tästä syystä lääkevalmiste on annettava tällaisissa tapauksissa ihon alle (ks. kohta 4.4).

Lapsille on suositeltavaa käyttää mahdollisimman pieniä injektioilavuukkuksia lihakseen/ihon alle annosteltaessa injektioihin liittyvän epämukavuuden vähentämiseksi.

Hoidon kesto riippuu kliinisistä parametreista hoidon alussa tai hoidon aikana (lopullinen pituusennuste, kasvunopeus, luustoikä ja/tai luustoiän edistymisen nopeutuminen). Hoidon keston päättää hoitava lastenlääkäri yhdessä huoltajan ja, jos mahdollista, hoidettavan lapsen kanssa. Luustoikää tulee seurata hoidon aikana 6-12 kuukauden välein. Jos tytön luustoikä on yli 12 vuotta tai pojan yli 13 vuotta, hoidon lopettamista on harkittava kliiniset parametrit huomioon ottaen.

Tytöillä raskauden mahdollisuus tulee poissulkea ennen hoidon aloitusta. Hoidon aikana raskautta ei voida yleisesti ottaen sulkea pois. Näissä tapauksissa on otettava yhteys lääkäriin.

### *Huom.*

Procren Depot PDS 3,75 mg käytettäessä antovälin on oltava  $30 \pm 2$  päivää ennenaikaisen puberteetin oireiden uusiutumisen ehkäisemiseksi.

Procren Depot PDS 11,25 mg käytettäessä antovälin on oltava  $90 \pm 2$  päivää ennenaikaisen puberteetin oireiden uusiutumisen ehkäisemiseksi.

## Antotapa

Ainoastaan asiaan perehtyneiden terveydenhuollon ammattilaisten tulee valmistella, saattaa käyttövalmiiksi ja antaa Procren Depot PDS -valmiste.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys leuproreliiniasetaatille tai vastaaville nonapeptideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Leuproreliiniasetaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi hoidon aikana (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Leuproreliiniasetaattia ei tule antaa naisille, joilla on diagnosoimaton emättimen verenvuoto.

Tytöillä, joilla on ennenaikainen keskushermostoperäinen puberteetti:

- Raskaus ja imetys
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Kaikki potilasryhmät

Yksittäisiä anafylaksiatapauksia on raportoitu kuukausittain annosteltavaa leuproreliiniasetaattivalmistetta käytettäessä. Tästä syystä potilaiden tilaa on syytä tarkkailla injektion annon jälkeen mahdollisten yliherkkyysreaktioiden varalta. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Procren Depot -valmisteen käyttö keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hoidon alkuvaiheessa gonadotropiini- ja sukupuolisteroidien pitoisuudet kasvavat lähtötilanteen pitoisuuksia suuremmiksi, mikä johtuu lääkkeen luonnollisesta stimuloivasta vaikutuksesta. Tämän vuoksi voidaan havaita kliinisten löydösten ja oireiden lisääntymistä (ks. kohta 5.1). Oireiden paheneminen voi myötävaikuttaa halvauksen syntymiseen; siihen voi mahdollisesti liittyä kuolemaan johtavia komplikaatioita (ks. myös kohta 4.8).

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

#### *Luun mineraalitiheys*

Luun mineraalitiheydessä voi esiintyä muutoksia minkä tahansa hypoestrogenisen tilan aikana naisilla, ja kun valmistetta käytetään pitkään eturauhassyövän hoitoon miehillä. Ei ole tietoja siitä, palautuuko tilanne miehillä leuproreliiniasetaatin käytön lopettamisen jälkeen. Naisilla luun mineraalitiheyden pieneneminen voi olla palautuvaa leuproreliiniasetaatin käytön lopettamisen jälkeen.

#### *Kouristukset*

Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu, että GnRH-agonistien (mukaanlukien leuproreliiniasetaatti) käytön yhteydessä on esiintynyt kouristuksia. Niitä on esiintynyt naisilla ja lapsilla sekä potilailla, joilla on ollut anamneesissa kouristuskohtauksia, epilepsia, aivoverenkierron häiriöitä, keskushermoston poikkeavuuksia tai kasvaimia, sekä potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti jotakin kouristuksille altistavaa lääkettä kuten bupropionia tai SSRI-lääkkeitä. Kouristuksia on raportoitu myös potilailla, joilla ei ole ollut mitään edellä luetelluista tekijöistä.

#### Miehet

Ensimmäisen hoitoviikon aikana leuproreliiniasetaatti, kuten muutkin LHRH-agonistit, nostaa seerumin testosteronitasoja noin 50 % lähtötasosta. Ohimenevää oireiden pahenemista tai oireiden lisääntymistä voi ilmetä toisinaan hoidon ensimmäisinä viikkoina, mikä voidaan estää antamalla samanaikaisesti antiandrogenia. Pieni määrä potilaita voi kokea luustokipujen väliaikaista lisääntymistä, jota voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Kuten muillakin LHRH-analogeilla leuproreliiniasetaatilla on raportoitu yksittäisiä virtsatieobstruktiotapauksia sekä yksittäisiä selkäydinkanavan kompressioita, jotka ovat voineet johtaa paralyysiin. Tämän vuoksi potilaita, joilla on virtsatieobstruktio, sekä potilaita, joilla on etäpesäkkeitä selkärangassa, on seurattava tarkasti ensimmäisinä hoitoviikkoina.

GnRH-agonisteja saavilla miehillä on ilmoitettu hyperglykemiaa ja diabetesriskin suurenemista. Hyperglykemia voi johtua diabeteksen puhkeamisesta tai diabeetikoilla hoitotasapainon huononemisesta. GnRH-agonisteja saavien potilaiden verensokeria ja/tai HbA1c-arvoja tulee seurata, ja mahdollinen hyperglykemia tai diabetes tulee hoitaa ajantasaisten käytäntöjen mukaisesti.

Miehillä on ilmoitettu GnRH-agonistien käytön yhteydessä sydäninfarktin, sydänperäisen äkkikuoleman ja aivohalvauksen riskin suurenemista. Raportoitujen ristitulosuhteiden perusteella riski on ilmeisesti pieni, ja se ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijät tulisi arvioida huolellisesti eturauhassyövän hoitoa valittaessa. GnRH-agonisteja saavia potilaita tulee seurata sydän- ja verisuonitautien puhkeamiseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Hoidossa noudatetaan ajantasaisia kliinisiä käytäntöjä.

#### *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 (katso kohta 4.5), lääkärin pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Procren Depot aloitetaan.

#### *Laboratoriokokeet*

Vastetta leuproreliiniasetaatille tulee seurata mittaamalla seerumin testosteronipitoisuuksia sekä prostataspesifistä antigeenia. Suurimmalla osalla potilaista testosteronipitoisuudet suurenevät lähtötilanteen pitoisuuksia suuremmiksi ensimmäisen viikon aikana ja pienenevät sen jälkeen lähtötilanteen pitoisuuksiin tai niitä pienemmiksi toisen hoitoviikon loppuun mennessä. Pitoisuudet pienenevät kastroattitasolle 2–4 viikon kuluessa, ja kun tämä pitoisuus oli saavutettu, se säilyi niin kauan kuin potilaat ottivat pistoksia aikataulun mukaisesti.

Tilapäistä hapanfosfataasientsyymiarvojen kohoamista voi esiintyä joillakin potilailla hoidon alkuvaiheessa, mutta yleensä arvot palautuvat normaaleiksi tai lähes normaaleiksi kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta.

Kuuden kuukauden hoitjakson loppuvaiheessa olisi hyvä mitata testosteronitaso niiltä potilailta, joita ei aikaisemmin ole hoidettu LHRH- analogeilla.

#### Naiset

Procren Depot nostaa hoidon alussa ohimenevästi estradiolipitoisuuksia muiden LHRH-analogien tapaan. Tähän saattaa liittyä joillakin potilailla oireita, jotka yleensä häviävät hoidon jatkuessa. Submukoosin leiomyoma uterin yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa voimakas vaginaalinen vuoto on tyrehtyäkseen vaatinut kirurgisen hoidon tai lääkehoidon.

Matalan estrogeenitason vuoksi luun tiheydessä voi tapahtua muutoksia, jotka voivat palautua leuproreliinihoidon lopettamisen jälkeen. Hoidettaessa endometrioosia Procrenilla yksin tai yhdessä täydentävän hormonihoidon kanssa, tulee hoitjakson pituus rajoittaa kuuteen (6) kuukauteen. Koska leuproreliini voi edistää luukatoa, endometrioosin hoito tulisi uusaa ainoastaan huolellisen harkinnan

jälkeen.

### Lapset

Idiopaattinen ja/tai neurogeeninen keskushermostoperäinen ennenaikainen puberteetti on diagnosoitava tarkasti ennen hoidon aloittamista.

Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka sovitetaan yksilöllisesti. Procren Depot PDS 3,75 mg -valmistetta annetaan mahdollisimman tarkasti ja säännöllisesti kuukauden välein ja Procren Depot PDS 11,25 mg -valmistetta annetaan mahdollisimman tarkasti ja säännöllisesti 3 kuukauden välein. Injektiopäivän siirtyminen poikkeustapauksissa muutamalla päivällä (Procren Depot PDS 3,75 mg:  $30 \pm 2$  päivää tai Procren Depot PDS 11,25 mg:  $90 \pm 2$ ) ei vaikuta hoidon tuloksiin.

Jos injektiokohtaan kehittyä steriilejä absesseja (ilmoitetaan useimmiten lihakseen annettujen, suositusannostusta suurempien injektioiden jälkeen), leuproreliiniasetaatin imeytyminen depotvalmisteesta voi vähentyä. Tässä tapauksessa hormoniarvoja (testosteroni, estradioli) on seurattava 2 viikon välein (ks. kohta 4.2).

Jos lapsella on etenevä aivokasvain, hoito on aloitettava vasta huolellisen potilaskohtaisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

Ensimmäisen injektion jälkeen tytöillä saattaa esiintyä verenvuotoa emättimestä, tiputteluvuotoa ja eritevuotoa, jotka ovat merkki hormonaalisen vaikutuksen loppumisesta. Jos verenvuotoa emättimestä esiintyy ensimmäisen/toisen hoitokuukauden jälkeen, syy on tutkittava.

Keskushermostoperäisen ennenaikaisen murrosiän hoitoon käytettävät GnRH-agonistit voivat aiheuttaa luunihyötyjen pienenemistä. Hoidon loputtua luumassan kertyminen kuitenkin jatkuu, eikä hoito näytä vaikuttavan myöhäisnuoruusiän huippuluumassaan.

Reisiluun epifyysin siirtymää voi esiintyä GnRH-hoidon lopettamisen jälkeen. Syyksi on ehdotettu sitä, että GnRH-agonistihoidon aikaiset matalat estrogeenipitoisuudet heikentävät epifyysilevyä. Kasvunopeuden lisääntyminen hoidon lopettamisen jälkeen vähentää vääntövoimaa, jota tarvitaan epifyysin siirtymään.

Jos lääkettä ei käytetä hoito-ohjelman mukaisesti tai jos käytetään liian pieniä annoksia, murrosiän kehitysprosessi ei ehkä pysy riittävästi hallinnassa. Tällöin seurauksena ovat mm. murrosiän merkkien, kuten kuukautisten, rintojen kehittymisen ja kivesten kasvun, palaaminen. Riittämättömän sukupuolisteroidien erityksen säätelyn pitkäkestoisia seurauksia ei tunneta, mutta niitä voivat olla mm. aikuiskokoon kasvamisen vaarantuminen.

### *Laboratoriokokeet*

Luuston iän mittaus kehityksen selvittämiseksi tulee tehdä 6–12 kuukauden välein.

Sukupuolisteroidien pitoisuudet saattavat suurentua tai kohota esipuberteetin pitoisuuksia suuremmiksi, jos annos ei ole riittävän suuri. Kun hoitoannos on varmistettu, gonadotropiinin ja sukupuolisteroidien pitoisuudet pienenevät esipuberteetin tasolle.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Koska leuproreliiniasetaatti on peptidi, hajoaa pääasiassa peptidaasin vaikutuksesta ja sitoutuu noin 46-prosenttisesti plasman proteiineihin, yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei odoteta ilmenevän.

### *Eturauhassyöpä*

Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Procren Depotin 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 (ks. kohta 4.4, Miehet, Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT aikaa).

Naisilla leuproreliiniasetaatin depotmuodon antaminen aiheuttaa suppression aivolisäkkeessä. Toiminta palautuu ennalleen kolmen kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi aivolisäkkeen gonadotropinieritystä mittaavien testien tulokset ja hormonipitoisuudet voivat olla harhaanjohtavia vielä kolme kuukautta leuproreliiniasetaatin lopettamisen jälkeen.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetyt

##### Raskaus

Procren Depot PDS -valmistetta ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Leuproreliiniasetaatin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu kliinisesti. Ennen leuproreliiniasetaattihoidon aloittamista raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois. Leuproreliiniasetaatti ei ole ehkäisyvalmiste. Jos raskauden ehkäisyä tarvitaan, tulee käyttää ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää.

##### Hedelmällisyys

Leuproreliiniasetaatilla ja muilla vastaavilla analogeilla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu fertiilitietin palautuvan normaaliksi lääkityksen loputtua jopa 24 kuukautta jatkuneen annostelun jälkeen.

##### *Pediatriset potilaat:*

Ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

<b>Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista naisilla</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Yleinen	Vaginiitti
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Depressio Alentunut libido
Sukupuolimet ja rinnat	Yleinen	Rintojen kipu Rintojen arkuus Rintojen pienentyminen Vaginan kuivuminen
	Harvinainen	Yhdyntäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Artyneisyys

Vakavia tromboembolisia laskimo- ja valtimotapahtumia, mm. syviä laskimotrombooseja, keuhkoemboliaa, sydäninfarkteja, aivohalvauksia ja ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä (TIA), on ilmoitettu. Joissakin tapauksissa tapahtuman ja hoidon välillä ilmoitettiin olleen ajallinen yhteys. Useimpien tapauksien arviointia vaikeuttavat kuitenkin sekoittavat riskitekijät tai muiden lääkkeiden

samanaikainen käyttö. On epäselvää, onko GnRH-agonistien ja näiden tapahtumien välillä syy-yhteyttä.

Markkinoinnin jälkeisessä seurannassa on naisilla todettu vakava maksavaurio. Tämän esiintyvyydestä ei ole tietoa.

<b>Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista miehillä</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Alentunut libido
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Kivesatrofia Erektiohäiriö
	Harvinainen	Gynekomastia
Tutkimukset	Tuntematon	QT ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)

Markkinoinnin jälkeisessä seurannassa on miehillä todettu vakava maksavaurio. Tämän esiintyvyydestä ei ole tietoa.

<b>Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista lapsilla</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Laajat allergiset reaktiot (kuume, ihottuma, esim. kutina, anafylaktiset reaktiot)
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Tunteiden ailahtelu
Hermosto	Yleinen	Päänsärky*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu/vatsakrampit Pahoinvointi/oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Akne
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Verenvuoto emättimestä** Tiputteluvuoto Eritevuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	Yleinen	Pistoskohdan reaktiot

\*Kuten muitakin tämän ryhmän lääkevalmisteita käytettäessä, pituitaarista apopleksiaa on ilmoitettu hyvin harvinaisina tapauksina aivolisäkkeen adenoomapotilailla ensimmäisen lääkkeenantokerran jälkeen.

\*\**Huom.* Yleisesti ottaen hoidon jatkuessa esiintyvää tiputteluvuotoa (jota on saattanut edeltää tyhjennysvuoto ensimmäisen hoitokuukauden aikana) on arvioitava mahdollisen aliannostuksen merkinä. Tässä tapauksessa aivolisäkkeen suppressio on määritettävä LHRH-kokeella.

Hoidon aloitusvaiheessa sukupuolihormonipitoisuudet suurenevät lyhytaikaisesti, minkä jälkeen pitoisuudet pienenevät prepubertaaliselle tasolle. Tämän farmakologisen vaikutuksen takia haittatapahtumia saattaa esiintyä etenkin hoidon alussa.

#### *Psykiatriset tapahtumat*

GnRH-agonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu psykiatrisia tapahtumia. Tämän lääkeaineryhmän markkinoilletulon jälkeen on raportoitu mielialan ailahteluun liittyviä oireita kuten itkemistä, ärtyvyyttä, kärsimättömyyttä, kiukkuisuutta sekä aggressiivisuutta. Varmaa syy-seuraussuhdetta GnRH-agonistihoidon sekä edellä mainittujen tapahtumien esiintyvyyden välillä ei ole voitu osoittaa.



Psykiatristen oireiden kehitystä tai pahenemista leuproreliiniasetaattihoidon aikana tulee seurata.

<b>Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista - Yleinen</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Veren ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia Tromposytopenia Anemia Verisolujen runsaus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Diabetes mellitus Hyperkalemia Anoreksia Syömishäiriö
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Mielialan vaihtelut, masennus (pitkäaikainen käyttö)
	Melko harvinainen	Mielialan vaihtelut, masennus (lyhytaikainen käyttö)*
	Harvinainen	Unettomuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky Huimaus
	Harvinainen	Parestesia Muistin heikkeneminen Kouristukset
Silmät	Harvinainen	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen	Kuulohäiriö Tinnitus
Sydän	Harvinainen	Angina pectoris Takykardia Rytmihäiriöt
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
	Harvinainen	Iskemia Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Harvinainen	Pneumonia
	Ei tiedossa	Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Oksentelu Pahoinvointi
	Harvinainen	Ripuli Ummetus Stomatiitti Suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Harvinainen	Ikterus
Ihon ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma Akne Voimakas hikoilu

	Harvinainen	Dermatiitti Kutina Hirsutismi Alopesia Kynsien häiriöt
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Myalgia Artropatia
	Harvinainen	Muskuloskeletaarinen kipu Selkäkipu Luukipu Nivelkipu Lihaskramppi
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Verivirtsaisuus Tiheävirtsaisuus Virtsaamishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Kipu Turvotus Voimattomuus Väsymys Pistoskohdan kipu, hematooma, tulehdus, steriili abskessi, kovettuma ja pistoskohdan reaktio
	Harvinainen	Paineen tunnetta rinnassa Kuume Vilunväreet Jano
Tutkimukset	Harvinainen	EKG:n muutokset Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet Suurentuneet transaminaasipitoisuudet Veren alkalisen fosfataasin (AFOS) nousu Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus Suurentunut veren ureapitoisuus Suurentunut veren virtsaamispitoisuus Veren triglyseridien nousu Painonvaihtelu

\*: esiintymistiheisyys voi olla suurempi tietyillä valmisteilla perustuen valmiste- ja indikaatiokohtaisiin kliinisiin tutkimuksiin.

Potilailla, joilla on aivolisäkeadenooma, on raportoitu erittäin harvoissa tapauksissa aivolisäkeinfarkteja ensimmäisen lääkeannostelun yhteydessä samoin kuin muiden tähän ryhmään kuuluvien lääkeaineiden yhteydessä.

#### 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

seuraaville tahoille:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

#### **4.9 Yliannostus**

Rotilla subkutaanisesti annetut noin 133 kertaa ihmisille suositeltua annosta suuremmat annokset suhteutettuna painoon aiheuttivat dyspneaa, vireystilan laskua ja paikallisesta ärsytystä injektiokohdassa. Tällä hetkellä ei ole todisteita siitä, että tämä pitäisi paikkansa myös ihmisten suhteen. Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa enimmillään kahden vuoden ajan päivittäin annetulla suurella subkutaanisella – jopa 20 mg/vrk – annoksella ei ollut poikkeavaa haittavaikutusprofiilia verrattuna 1 mg/vrk annokseen.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: L02A E02

Procren Depot PDS sisältää leuproreliiniasetaattia, joka on synteettinen nonapeptidi, luonnollisen gonadotropiineja vapauttavan hormonin, LHRH:n superanalogi. Leuproreliinin aktiivisuus on noin 70-kertainen luonnolliseen LHRH-hormoniin verrattuna. LHRH-analogit lisäävät aluksi FSH:n ja LH:n eritystä johtaen miehillä testosteroni- ja dihydrotestosteronitasojen nousuun ja vastaavasti premenopausaalisilla naisilla estroni- ja estradiolitasojen nousuun. Noin 2 viikon kuluttua eritystä estyy, minkä seurauksena estrogeeni- ja testosteronituotanto heikkenee. Koska monet eturauhaskasvaimet ovat androgeeniriippuvaisia, tämä hoito yleensä estää kasvaimen kasvua ja aiheuttaa sukupuolielinten atrofiaa. Tämän seurauksena siittiöiden muodostus vähenee, mutta palautuu hoidon lopettamisen jälkeen.

Naisilla hyvälaatuisten gynekologisten tautien, endometriosisin ja kohdun myoomien, kasvu on estrogeenista riippuvaa ja estrogeenin tuotannon väheneminen johtaa tautimuutosten pienenemiseen ja oireiden vähenemiseen. Hoito johtaa kuukautisvuotojen poisjäämiseen useimmilla potilailla hoidon keston ajaksi.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu metastasoivaa kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hyötyvän aineiden, kuten androgeenisen hormonivaikutuksen estäjien abirateroniasetaatin ja entsalutamidin, taksaanien dosetakselin ja kabatsitakselin sekä radiolääkkeen Ra-223:n yhdistämisestä GnRH-agonisteihin kuten leuproreliiniin.

#### *Lapset*

Palautuva (reversiibeli) aivolisäkkeen gonadotropiinierityksen esto, minkä seurauksena estradioli- (E2) tai testosteronipitoisuus pienenee puberteettia edeltävälle tasolle.

Alkuvaiheessa sukupuolirauhasstimulaatio (pitoisuuksien lyhytaikainen suureneminen) saattaa aiheuttaa verenvuotoa emättimestä, jos tytön kuukautiset ovat alkaneet jo ennen hoidon alkua. Tyhjennysvuoto saattaa tulla hoidon alussa. Vuoto loppuu yleensä hoidon jatkuessa.

Seuraavat hoitovaikutukset voidaan osoittaa:

- Basaalisten ja stimuloitujen gonadotropiinipitoisuuksien suppressio puberteettia edeltävälle tasolle
- Ennenaikaisesti suurentuneiden sukupuolihormonipitoisuuksien suppressio puberteettia edeltävälle tasolle ja ennenaikaisten kuukautisten keskeytyminen
- Somaattisen pubertaalisen kehityksen pysähtyminen/involuutio (Tannerin luokituksen vaiheet)
- Kronologisen iän ja luustoiän välisen suhteen paraneminen/normalisoituminen
- Luustoiän progressiivisen edistymisen nopeutumisen ehkäisy
- Kasvunopeuden hidastuminen ja normalisoituminen
- Lopullisen pituuden suureneminen.

Hoito saa aikaan patologistesti, ennenaikaisesti aktivoituneen hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakselin suppression, joka on prepubertaalisen iän mukainen.

Kun kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa lapsille annettiin enintään 15 mg leuproreliiniannoksia kuukausittain > 4 vuoden ajan, pubertaalinen eteneminen jatkui hoidon päätyttyä. Kun 20:tä naispuolista tutkittavaa seurattiin aikuisuuteen asti, 80 %:lla kuukautiskierto oli normaali ja 20 tutkittavasta 7:llä todettiin 12 raskautta, mukaan lukien monikkoraskaudet 4 tutkittavalla.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Leuproreliiniasetaatin biologinen hyötyosuus on subkutaanisen annostelun jälkeen verrannollinen intramuskulaariseen annosteluun. Absoluuttinen hyötyosuus 7,5 mg annoksen jälkeen on arvioitu olevan 90%.

Eturauhassyöpöpotilailla leuproreliiniasetaatin plasmapitoisuudet olivat yhden kuukauden kuluttua 3,75 mg ja 7,5 mg subkutaanista ja intramuskulaarista kerta-annoksista 0,7 ng/ml ja 1,0 ng/ml. Lääkkeen kumuloitumisesta ei ollut viitteitä. Kastroiduilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa depotmuodon (7,5 mg) intramuskulaarisen injektion jälkeen plasman leuproreliinipitoisuus pysyi yli kuukauden ajan.

Leuproreliiniasetaatin serumpitoisuudet mitattiin 12 viikon aikana 3,75 mg annoksen jälkeen 11 premenopausaalaisella rintasyöpöpotilaalla. Neljän viikon jälkeen pitoisuus oli yli 0,1 ng/ml ja se pysyi stabiilina uusintainjektion jälkeen 8 ja 12 viikon kohdalla. Lääkkeen kumuloitumisesta ei ollut viitteitä.

Leuproreliinin jakautumistilavuus suonensisäisen bolusinjektion jälkeen oli miespuolisilla terveillä vapaaehtoisilla 27 l vakaassa tilassa. *In vitro* sitoutuminen plasman proteiineihin vaihteli 43%:sta 49%iin.

Miespuolisilla terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa suonensisäisesti annetun 1 mg bolusannoksen jälkeen puhdistuma oli 7,6 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin kolme tuntia kaksitilamallissa.

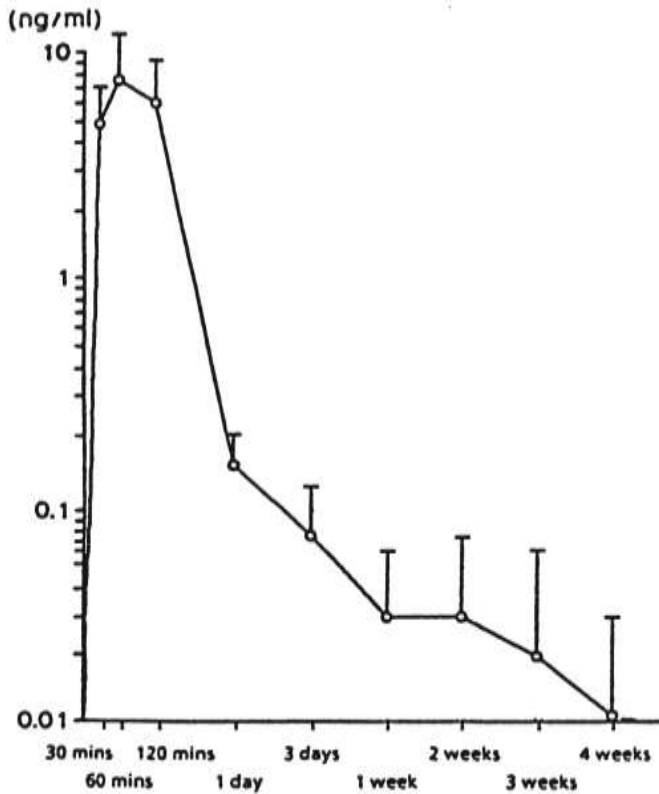
Eläinkokeissa on osoitettu leuproreliiniasetaatin metaboloituvan pieniksi inaktiiviksi peptideiksi – yhdeksi pentapeptidiksi (metaboliitti I), kahdeksi tripeptidiksi (metaboliitit II ja III sekä yhdeksi dipeptidiksi (metaboliitti IV) – jotka metaboloituvat edelleen.

Suurimman metaboliitin (metaboliitti I) plasmapitoisuudet saavuttivat korkeimman pitoisuuden (noin 6% alkuperäisen lääkkeen huippupitoisuuksista) kahdesta kuuteen tuntiin annoksen jälkeen mitattuna viideltä eturauhassyöpöä sairastavalta potilaalta leuproreliiniasetaatin depotmuoden antamisen jälkeen. Viikon kuluttua annostelusta metaboliitti I:n pitoisuudet olivat noin 20% leuproreliini keskipitoisuuksista.

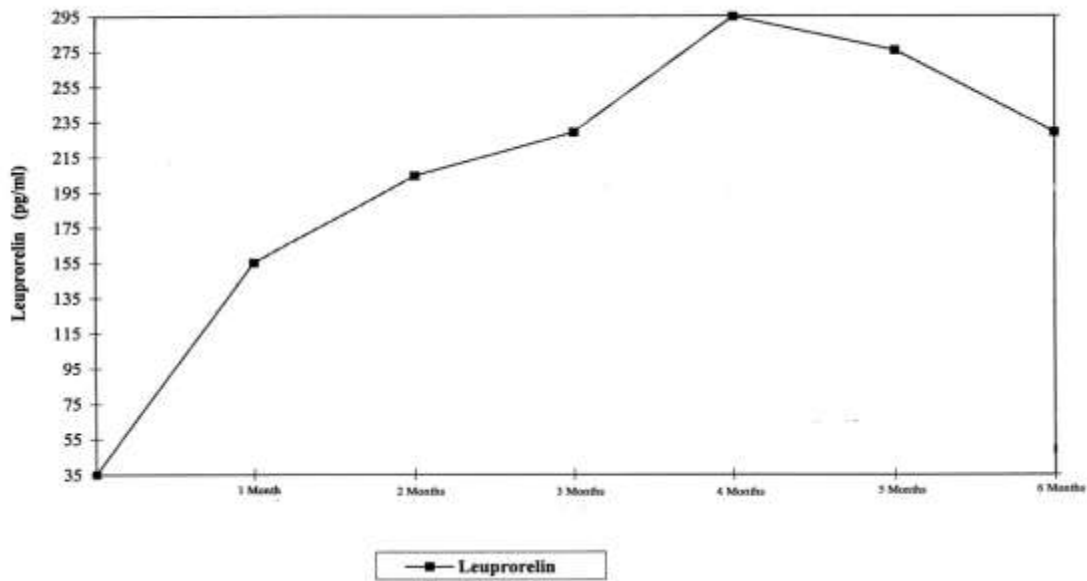
Kolmelle potilaalle annetusta 3,75 mg leuproreliiniasetaattiannoksesta vähemmän kuin 5% erittyi 27 vuorokauden aikana virtsaan leuproreliiniasetaattina ja metaboliitti I:nä. Leuproreliiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### Lapset

Kuvassa 1 on esitetty seerumin leuproreliinipitoisuudet ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen (depotmuotoinen leuproreliiniasetaatti, annostus 30 mikrog/kg). Seerumin huippupitoisuudet saavutetaan 60 minuutin kuluttua annosta ( $7,81 \pm 3,59$  ng/ml).  $AUC_{0-672}$ -arvo on  $105,78 \pm 52,40$  ng  $\cdot$  h/ml.



Kuva 1: Seerumin leuproreliinipitoisuudet ihon alle annetun depotmuotoisen leuproreliiniasetaatin kerta-annoksen jälkeen annostuksella 30 mikrog/kg ( $n = 6$ ) (keskiarvo  $\pm$  keskihajonta)  
Kuvassa 2 on esitetty seerumin leuproreliinipitoisuudet lapsilla ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana, kun depotmuotoista leuproreliiniasetaattia annettiin ihon alle 3 kuukauden välein (2 injektiota). Ensimmäisen injektion jälkeen seerumin leuproreliinipitoisuudet suurenevat ja seerumin maksimipitoisuudet saavutetaan kuukauden 4 kohdalla ( $294,79 \pm 105,42$  pg/ml). Pitoisuudet pienenevät lievästi kuukauteen 6 asti ( $229,02 \pm 103,33$  pg/ml).



**Kuva 2:** Seerumin leuporeliinipitoisuudet ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana, kun depotmuotoista leuporeliiniasetaattia annettiin 3 kuukauden välein (kaksi injektiota ihon alle, n = 42–43)

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa raskauden kuudentena päivänä annettu kerran kuukaudessa annosteltava leuporeliiniasetaatti kerta-annoksena 0,00024, 0,0024 ja 0,024 mg/kg (1/300 – 1/3 osa korkeimmasta ihmisille käytetystä annoksesta) lisäsi annosriippuvaisesti merkittävimpiä sikiön kehityshäiriöitä. Vastaavissa tutkimuksissa rotilla ei voitu osoittaa sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä. Sikiökuolleisuus lisääntyi ja sikiön paino pieneni, kun kahta suurempaa annosta annettiin kaneille ja kun suurinta annosta annettiin rotille. Vaikutukset sikiökuolleisuuteen ovat loogisia seurauksia lääkkeen aiheuttamasta hormonitasojen muutoksista. Tämän vuoksi sikiön kehityshäiriöt ja spontaani abortti ovat mahdollisia, mikäli lääkettä käytetään raskauden aikana.

Leuporeliini voi heikentää molempien sukupuolten hedelmällisyyttä. Leuporeliiniasetaatin anto uros- ja naarasrotille 0,024, 0,24 ja 2,4 mg/kg annoksina kuukausittain 3 kk ajan (vain 1/300 ihmisen arvioidusta kuukausiannoksesta) aiheutti sukuelinten atrofiaa ja lisääntymistoimintojen lamautumista.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

3,75 mg:

Injektiokuiva-aine: Poly(maitohappo-glykoli-happo) sekapolymeeri, mannitoli ja liivate.

Liutin: Karmelloosinatrium, mannitoli, polysorbaatti 80, etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

11,25 mg ja 30 mg:

Injektiokuiva-aine: Polymaitohappo ja mannitoli.

Liutin: Karmelloosinatrium, mannitoli, polysorbaatti 80, etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustiedot tästä valmisteesta puuttuvat valmistetta ei tule sekoittaa toisiin aineisiin.

## 6.3 Kestoaika

3,75 mg: 3 vuotta. Käyttövalmis suspensio on käyttökelpoinen 24 tuntia.

11,25 mg: 3 vuotta. Käyttövalmis suspensio on käyttökelpoinen 12 tuntia.

30 mg: 3 vuotta. Käyttövalmis suspensio on käyttökelpoinen 24 tuntia.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaus sisältää:

1 kpl 2-kammioruisku (lasi, Ph.Eur tyyppi I) 3,75 mg 25-G:n neulalla ja 11,25 mg ja 30 mg 23-G:n neulalla (ruostumatonta terästä).

Tulppa on silikonoitua klooributyylimuovia, mäntä on propyleenia. Männän kärki on varustettu vettä absorboivalla etyleenivinyylisetaatti tai polyvinyylialkoholi tiivisteellä. 1 puhdistuslappu.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Procren Depot PDS käsittää yhden 2-kammioruiskun neulalla. Toinen kammio sisältää joko 3,75 mg, 11,25 mg tai 30 mg leuproliiniasetaattia jauheena ja toisessa kammiossa on 1 ml liuotainetta. Injektioneste valmistetaan pitämällä ruiskua pystyasennossa. Kuiva-aineen ja liuoksen sekoitus tulee suorittaa rauhallisesti, jotta lääke liukenee tasaisesti liuokseen. Ruiskun kyljessä on liuottamista helpottava kohouma. Valmis lääke suositellaan pistettäväksi heti. Pakkauksessa käyttöohje.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy  
Veturitie 11 T 132  
00520 Helsinki  
Suomi

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

3,75 mg: 19030  
11,25 mg: 17246  
30 mg: 23837

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3,75 mg: 20.9.2004/19.4.2011  
11,25 mg: 8.4.2003/19.4.2011  
30 mg: 16.5.2008/19.4.2011

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.9.2020