

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
Apuaineet, ks. 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 hormonihoito 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

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 hormonihoitoa 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 ≥ 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 injektioilavuuksia 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 ± 2 päivää ennenaikaisen puberteetin oireiden uusiutumisen ehkäisemiseksi.

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

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys leuproreliiniasetaattia tai vastaavia nonapeptidejä kohtaan. Yliherkkyys jollekin valmisteen apuaineelle.

Leuproreliiniasetatti on vasta-aiheinen naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi hoidon aikana.

Epänormaali, diagnosoimaton emättimen verenvuoto.

Tytöillä, joilla on ennenaikainen keskushermostoperäinen puberteetti:

- Raskaus ja imetys
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.

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 kouristuskohdauksia, 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: Ohimenevää oireiden pahenemista tai oireiden lisääntymistä voi ilmetä toisinaan hoidon ensimmäisinä viikkoina. Pieni määrä potilaita voi kokea luustokipujen väliaikaista lisääntymistä. 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.

Yksittäistapauksissa on todettu oireiden pahenemista eturauhassyöpöpotilailla hoidon alkuvaiheessa, mikä voidaan estää antamalla samanaikaisesti antiandrogeniä.

Leuproreliinihoidon vastetta seurataan testosteroni- ja PSA-määrityksillä. Testosteronitaso nousee ensimmäisen viikon aikana ja laskee sitten lähtöarvoihin tai sen alle hoidon toisella viikolla. Kastraatiotaso saavutetaan 2–4 viikon kuluessa ja se säilyy niin kauan kun hoitoa jatketaan. Tilapäistä hapanfosfaatasientsyymiarvojen kohoamista voi esiintyä joillakin potilailla hoidon alkuvaiheessa, mutta yleensä arvot palautuvat normaaleiksi tai lähes normaaleiksi kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta.

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

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 eturauhassyöpön hoitoa valittaessa. GnRH-agonisteja saavia potilaita tulee seurata sydän- ja verisuonitautien puhkeamiseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Hoidossa noudatetaan ajantasaisia klinisiä 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.

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 endometriooisia Procrenilla yksin tai yhdessä täydentävän hormonihoidon kanssa, tulee hoitajakson pituus rajoittaa kuuteen (6) kuukauteen. Koska leuproreliini voi edistää luukatoa, endometriooisin hoito tulisi uusina ainoastaan huolellisen harkinnan jälkeen.

Lapsset: Idiopaattinen ja/tai neurogeeninen keskushermostoperäinen enneaikainen 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 ± 2 päivää tai Procren Depot PDS 11,25 mg: 90 ± 2) ei vaikuta hoidon tuloksiin.

Jos injektiokohtaan kehittyy 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 enneaikaisen murrosiän hoitoon käytettävät GnRH-agonistit voivat aiheuttaa luuntiheyden pienenemistä. Hoidon loputtua luumassan kertyminen kuitenkin jatkuu, eikä hoito näytä vaikuttavan myöhäisnuoruusiän huippulumassaan.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 (katso kohta 4.4).

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 imetyks

Procren Depot PDS -valmistetta ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana. Ennen hoidon aloittamista raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois ja varmistua riittävästä ehkäisystä hoidon aikana.

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

Lapset: katso 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista naisilla		
Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
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	Ärtyneisyys

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.

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista miehillä		
Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Alentunut libido

Sukuelimet 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.

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista lapsilla		
Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
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 kudosis	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 suurenevat 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 markkinoituleton 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.

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista - Yleinen		
Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veren ja imukudosis	Harvinainen	Leukopenia Tromposytopenia Anemia Verisolujen runsaus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Diabetes mellitus

		Hyperkalemia Anoreksia Syömishäiriö
Psykykkiset 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

		Lihaskrämpäisy
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Verivirtsaisuus Tiheävirtsaisuus Virtsamishäiriöt
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 alkalisin fosfataasin (AFOS) nousu Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus Suurentunut veren ureapitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus Veren triglyseridien nousu Painonvaihtelu

*: Esiintymistajuus 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

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 erityks 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, endometriosin 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 premenopausaalisella 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.

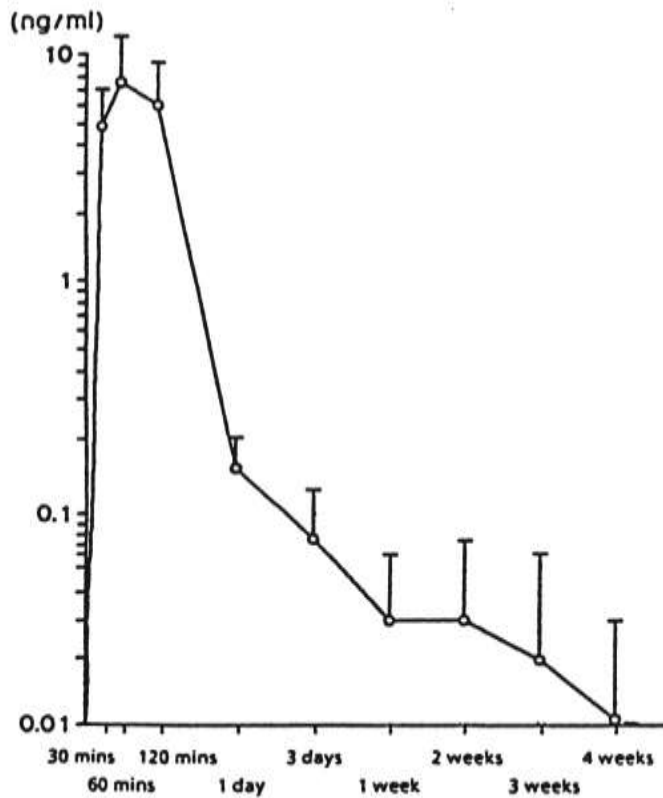
Eläinkokeissa on osoitettu leuproreliiniasetaatin metaboloituvan pieniksi inaktiiviksi peptideiksi – yhdeksi pentapeptidiksi (metaboliitti I), kahdeksi tripeptidiksi (metaboliitit II ja III sekä yhdeksi dipeptidiksi (metaboliitti IV) – jotka metaboloituvat edelleen.

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

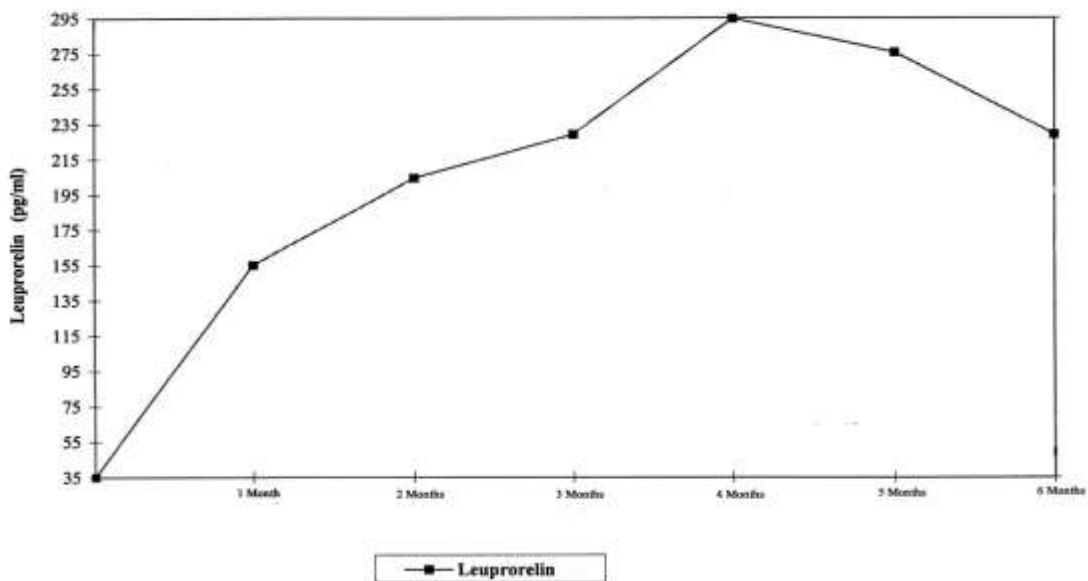
Kolmelle potilaalle annetusta 3,75 mg leuproreliiniasetaattiannoksesta vähemmän kuin 5% erittyi 27 vuorokauden aikana virtsaan leuproreliiniasetaattina ja metaboliitti I:nä. Leuproreliiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

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 • h/ml.



Kuva 1: Seerumin leuporeliinipitoisuudet ihon alle annetun depotmuotoisen leuporeliiniasetaatin kerta-annoksen jälkeen annostuksella 30 mikrog/kg (n = 6) (keskiarvo ± keskihajonta) Kuvassa 2 on esitetty seerumin leuporeliinipitoisuudet lapsilla ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana, kun depotmuotoista leuporeliiniasetaattia annettiin ihon alle 3 kuukauden välein (2 injektiota). Ensimmäisen injektion jälkeen seerumin leuporeliinipitoisuudet suurenevät 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

Kaniineilla tehdyssä tutkimuksessa raskauden kuudentena päivänä annettu kerran kuukaudessa annosteltava leuproreliiniasetaatti kerta-annoksena 0,00024, 0,0024 ja 0,024 mg/kg (1/300 – 1/3 osa korkeimmasta ihmisille käytetystä annoksesta) lisäsi annoksesta riippuvaisesti sikiön vaikeita epämuodostuma. Vastaavissa tutkimuksissa rotilla ei voitu osoittaa sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä. Vaikutukset sikiökuolleisuuteen ovat loogisia seurauksia lääkkeen aiheuttamasta hormonitasojen muutoksista. Tämän vuoksi spontaani abortti on mahdollinen mikäli lääkettä käytetään raskauden aikana.

Leuproreliini voi heikentää molempien sukupuolten hedelmällisyyttä. Leuproreliiniasetaatin 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-glykolihappo) 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 Kesto aika

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 jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi(-tyypit) ja pakkauskoko(-koot)

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 klooributylikumia, mäntä on propyleenia. Männän kärki on varustettu vettä absorboivalla etyleenivinyliasetaatti tai polyvinyylialkoholi tiivisteellä. 1 puhdistuslappu.

6.6 Erityiset varoimet 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 luottamista helpottava kohouma. Valmis lääke suositellaan pistettäväksi heti. Pakkauksessa käyttöohje.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Pihatörmä 1B
02240 Espoo
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 11.12.2017