

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enanton Depot Dual 30 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 30,0 mg leuproreliiniasetaattia, joka vastaa 28,58 mg leuproreliiniemästä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

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

Esitäytetty ruisku on kaksikammioruisku, joka sisältää valkoista jauhetta ja kirkasta, väritöntä liuosta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pitkälle edenneen prostatasyövän hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

30 mg leuproreliiniasetaattia annetaan kerta-annoksena subkutaanisesti kuuden kuukauden välein.

Valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on tai joille voi kehittyä virtsatieobstruktio tai selkäydinvaurioita (ks. myös kohta 4.4).

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

Prostatasyövän lääkehoito on yleensä pitkäkestoista.

Antotapa

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

Enanton Depot Dual 30 mg annetaan subkutaanisena injektiona. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Huom

Annosvälin tulee olla 168-180 päivää (24-26 viikkoa), jotta oireiden paheneminen voidaan välttää.

Laskimoon tai valtimoon annettu ruiske saattaa aiheuttaa tromboosin, joten ruiskeen ohjeenmukainen

antotapa on varmistettava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, synteettiselle GnRH:lle tai GnRH-johdannaisille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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).

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 antiandrogeniä. 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. Kastraatitaso saavutetaan 2-4 viikon sisällä, ja se kestää koko hoitajakson ajan. Kuuden kuukauden hoitajakson loppuvaiheessa olisi hyvä mitata testosteronitaso niiltä potilailta, joita ei ole aikaisemmin hoidettu LHRH-analogeilla.

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

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.

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.

Endogeenisen sukupuolihormonituotannon estymiseen, androgeenihoidon aikana tai gonadotropiinin puutoksesta johtuen (menopausaalisilla naisilla), on yhdistetty kohonnut riski aineenvaihduntamuutoksille (kuten glukoosi- intoleranssi ja diabeteksen pahentuminen) sekä 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.

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.

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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Enanton Depot Dual 30 mg on tarkoitettu vain miehille, prostatasyövän hoitoon.

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

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

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$ ja $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) mukaan lukien yksittäiset raportit ja tuntematon.

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	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 kokonaiskolesterolin-, triglyseridi- tai			Metabolinen oireyhtymä (hypertensio, dyslipidemia, insuliiniresistenssi, heikentynyt

		glukoosipitoisuudet, hyperkalemia, virtsahappopitoisuuden kohoaminen			insuliinitoleranssi)
Psyykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelut, masennus, unettomuus				
Hermosto		Päänsärky, huimaus, parestesia		Aivolisäkeperäinen halvaus	Epileptinen kohtaus
Silmät					Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous, tinnitus			
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
Ruansulatuselimestö		Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli		
Maksa ja sappi	LDH-pitoisuuksien nousu, maksan toiminnan häiriö (keltaisuus)	Seerumin transaminaasien, GT-AFOS- ja bilirubiinipitoisuuksien nousu			
Iho ja ihonalainen kudosis	Hikoilu	Dermatiitti, hiusten kasvu päässä, ihottuma, kutina			
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Lihashyökköus	Nivel- tai luukipu, hartiakipu, alaselkä- tai raajakipu	Myalgia,		Luukato (sis. selkärangan murtuma), luun mineraalipitoisuuden lasku
Munuaiset ja virtsatiet		Tiheävirtsaisuus, verivirtsaisuus, seerumin ureapitoisuuden kohoaminen			
Sukupuolielimet ja rinnat	Libidon alentuminen, impotenssi, kivesatrofia	Gynekomastia, epämiellyttävä tunne lantiopohjan alueella			
Yleisoireet ja antopaikassa	Injektiokohdan reaktio*,	Kävelemisvaikeudet,	Injektioalueen absessit		

todettavat haitat	kuumotus	turvotus, paineen tunne rinnassa, jäykkyys, huonovointisuus, väsymys, kuume, injektioalueen kipu, kovettumat tai punoitus			
-------------------	----------	---	--	--	--

*) Enanton Depot Dual 30 mg -valmisteen turvallisuusprofiili vastaa 11,25 mg:n valmisteen profiilia, mutta 30 mg:aa käytettäessä on raportoitu useammin injektiokohdan reaktioita.

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

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 kivesten steroidogeneesin suppression. Munasolujen ja kivesten toiminta palautuu normaaliksi lääkehoidon lopettamisen jälkeen.

Ihmisillä leuproreliiniasetaatti aiheuttaa aluksi luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkelia 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.

5.2 Farmakokineetiikka

Leuproreliiniasetaatti vapautuu maitohappopolymeeristä jatkuvasti kuuden kuukauden ajan Enanton Depot Dual 30 mg -injektion jälkeen. Kantajapolymeeri liukenee kudoksessa samalla tavalla kuin kirurgiset ompelumateriaalit.

Enanton Depot Dual 30 mg kerta-annoksen jälkeen leuproreliinitaso nousi nopeasti vähentyäkseen samalle tasolle muutaman päivän kuluessa. Kahden tunnin sisällä lääkkeen antamisesta saavutettiin leuproreliinin taso 100 ng/ml. Tasainen mitattava seerumipitoisuus todettiin aina 180 päivään asti hoitoannoksen antamisen jälkeen. Leuproreliinin jakaantumisyölyymi on 36 litraa miehillä. Totaalipuhdistuma on 139,6 ml/min Enanton Depot Dual 30 mg -injektion jälkeen.

Toistuvilla annoksilla pysyvä testosteronin kastroatiotaso saavutetaan ilman että testosteronitaso nousisi väliaikaisesti niin kuin ensimmäisen injektion jälkeen.

Leuproreliiniasetaatin farmakokineetiikkaa 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.

Leuproreliinin metaboliaa, jakautumista ja erittymistä ei ole täysin ihmisillä määritelty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus (LD₅₀)

Leuproreliinin 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 leuproreliinin annoksilla 2 000 mg ja 5 000 mg.

Toistetun annoksen toksisuus

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

Kaikilla annostasoilla (alin testattu annos oli 0,8 mg leuproreliiniasetaattia/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 fertiiteettiin

Karsinogeenisuus

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

Mutageenisuus

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

Fertiiteetti

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

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 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmis suspensio on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

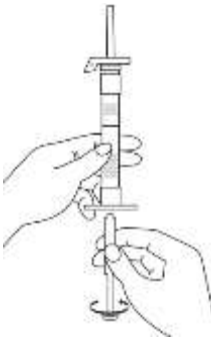
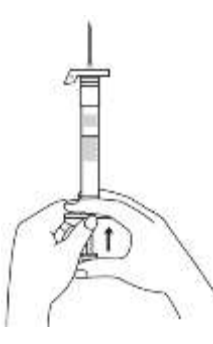
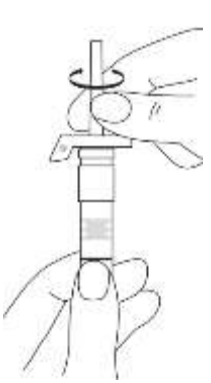
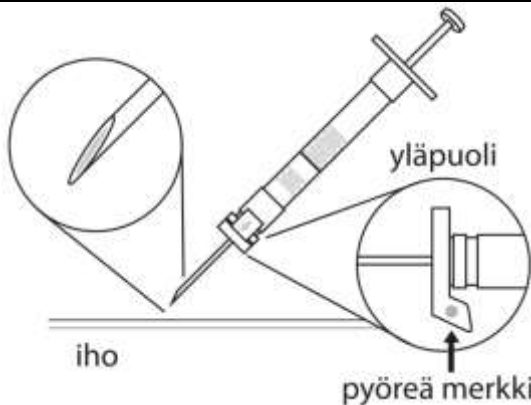
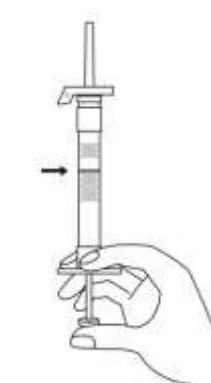
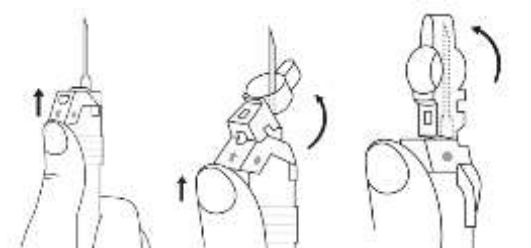
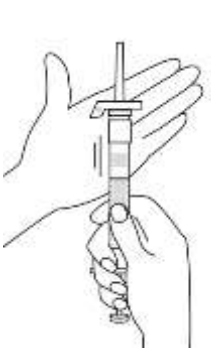
6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektion valmistaminen ja antotapa

Injektiokuiva-aine ja liuotin sekoitetaan ennen käyttöä. **HUOM! Älä vedä mäntää taaksepäin missään vaiheessa, koska tämän seurauksena tulpat erkaantuvat toisistaan, mikä voi johtaa vuotamiseen tulppien väleistä tai ruis kun 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 myötöpäivään. 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>. Ravistele 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 NUMERO

22259

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.6.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.8.2020