

## 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.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Enanton Depot Dual 3,75 mg ja 11,25 mg -valmisteet sisältävät polysorbaattia 1,0 mg/injektioruisku.

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 endometriosin 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 tuumorin 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-valmisteen.**

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 mikrokapsleita 1 ml:ssa kuljetinliuosta, annetaan kertainjektiona ihon alle kerran kuukaudessa.

1 ml (11,25 mg leuproreliiniasetaattia) liuosta, joka sisältää 130,0 mg pitkävaikutteisia mikrokapsleita 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 esitetyt injektioruisku ei sovellu alle 1 ml:n annostelutilavuuksille.

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

Annosta on mahdollisesti suurennettava sentraalisen ennenaikaisen puberteetin aktiivisuuden mukaan, jos suppressio on riittämätön (kliinistä näyttöä, esim. tiputteluvuotoa tai riittämätön gonadotropiinin suppressio LHRH-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 esitetyt 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 epämiellyttävät 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 kliiniset 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  $30 \pm 2$  vuorokautta, jotta ennenaikaisen puberteetin oireet eivät uusiudu.

Enanton Depot Dual 11,25 mg: Antovälin on oltava  $90 \pm 2$  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 estrogeenin 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

leuporeliiniasetaatilla. 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 estrogeenin puutoksesta johtuen (menopausaalisilla naisilla), on yhdistetty kohonnut riski metabolisille muutoksille (kuten glukoosi-intoleranssi ja diabeteksen pahentuminen ja rasvamaksasairaus) ja sydän- ja verisuonisairauksille. Tutkimusnäyttö kardiovaskulaarisen kuolleisuuden lisääntymisestä on ristiriitaista. Potilaat, joilla on kohonnut riski metabolisille muutoksille tai metaboliselle oireyhtymälle, sydän- tai verisuonisairauksille, tulee arvioida huolellisesti ennen hoidon aloittamista ja heitä on asianmukaisesti seurattava GnRH-hoidon aikana.

#### *Idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen*

Leuporeliinia saavilla potilailla on ilmoitettu idiopaattista kallonsisäisen paineen kohoamista (pseudotumor cerebri). Potilaita on varoitettava idiopaattisen kallonsisäisen paineen kohoamisen oireista ja löydöksistä, mukaan lukien vaikea tai toistuva päänsärky, näköhäiriöt ja tinnitus. Jos potilaalla ilmenee idiopaattista kallonsisäisen paineen kohoamista, leuporeliinihoidon lopettamista on harkittava.

#### *Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset*

Leuporeliinihoidon yhteydessä on raportoitu vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (SCAR), mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan. Lääkkeen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava näiden oireista, ja heitä on seurattava tarkasti vaikeiden ihoreaktioiden varalta. Jos tällaisiin reaktioihin viittaavia oireita ilmenee, leuporeliini on lopetettava välittömästi ja on harkittava muuta hoitovaihtoehtoa (tarpeen mukaan).

#### Prostatastyöpä

Voimakkaana aivolisäkkeen ja sukupuolirauhasten toimintaan vaikuttavana GnRH-johdannaisena leuporeliiniasetaatti 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. 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 leuporeliiniasetaattihoito aloitetaan.

#### Endometriosisi 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.

Endometriosisdiagnoosista 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 ( $30 \pm 2$  vuorokautta). Enanton Depot Dual 11,25 mg on annettava mahdollisimman täsmällisesti kolmen kuukauden välein. Poikkeustapauksissa antoajankohtaa voi siirtää muutamalla vuorokaudella ( $90 \pm 2$  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”.

Enanton Depot Dual sisältää polysorbaattia. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### 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

Leuproreliiniasetaattia ei tule antaa raskaana oleville naisille. Fertilissä 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 koneidenkäyttökykyyn

Enanton Depot Dual voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, 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.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleinen ( $\geq 1/100$  ja  $< 1/10$ ), melko harvainen ( $\geq 1/1\ 000$  ja  $< 1/100$ ), harvainen ( $\geq 1/10\ 000$  ja  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvainen ( $< 1/10\ 000$ ) mukaan lukien yksittäiset raportit ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### Prostatasyöpäpotilaat:

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

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvainen	Harvainen	Hyvin harvainen	Tuntematon
Veri ja imukudos		Anemia, thrombositopenia			
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ihottuma, kutina, urtikaria, hengityksen vinkuminen, kuume,		

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			vilunväristykset ja anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitseminen		Painon muutokset, anoreksia, kohonneet seerumin kokonaiskolesterolitriglyseridi-, tai glukoosipitoisuudet, hyperkalemia, virtsahappopitoisuuden kohoaminen			Metabolinen oireyhtymä (hypertensio, dyslipidemia, insuliiniresistenssi, heikentynyt insuliinitoleranssi)
Psyykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelut, masennus, unettomuus				
Hermosto		Päänsärky, huimaus, parestesia		Aivolisäkeperäinen halvaus	Epileptinen kohtaus, idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (pseudotumor cerebri; ks. kohta 4.4)
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			Keuhkoembolia		Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruuansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli		
Maksa ja sappi	LDH-pitoisuuksien nousu, maksan toiminnan häiriö (keltaisuus)	Seerumin transaminaasien, GT-AFOS- ja bilirubiinipitoisuuksien nousu			
Iho ja ihonalainen kudokset	Hikoilu	Dermatiitti, hiusten kasvu			Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksi-

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		päässä, ihottuma, kutina			nen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN) (ks. kohta 4.4), toksinen ihottuma, <i>erythema multiforme</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasteikkous	Nivel- tai luukipu, hartiakipu, alaselkä- tai raajakipu	Myalgia		Luukato (sis. selkärangan murtuma), luun mineraalipitoisuuden lasku
Munuaiset ja virtsatiet		Tiheävirtsaus, verivirtsaus, 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		

Endometriosisipotilaat:

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Vaginiitti				
Veri ja imukudos		Erytrosytoosi, leukopenia, thrombositopenia, pidentynyt osittainen tromboplastiiniaika			Anemia
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys, ihottuma, kutina, urtikaria, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset ja anafylaktinen reaktio		



<b>Elinryhmä</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>	<b>Hyvin harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
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, idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (pseudotumor cerebri; ks. kohta 4.4)
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			Keuhkoembolia		Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruuansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, turvotuksen tunne mahassa, ripuli, ummetus, stomatiitti, huulien tunnottomuus			
Maksa ja sappi		Seerumin transaminaasien, LDH-, $\gamma$ -GT-, AFOS- ja			

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		bilirubiini-pitoisuuksien kohoaminen, maksan toiminnan häiriö (keltaisuus)			
Iho ja ihonalainen kudokset		Akne, ihon kuivuminen, alopecia runsaskarvaisuus, kynsimuutokset, ihottuma, kutina			Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN) (ks. kohta 4.4), toksinen ihottuma, <i>erythema multiforme</i>
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	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys, ihottuma, kutina, urtikaria, hengityksen vinkuminen, kuume, vilunväristykset ja anafylaktinen reaktio	
Psyykkiset häiriöt	Mielialan vaihtelut, masennus		
Hermosto	Päänsärky	Aivolisäkeperäinen halvaus	Epileptinen kohtaus, idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (pseudotumor cerebri; ks. kohta 4.4)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu/vatsan kouristelu, pahoinvointi/oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudος	Akne		Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN) (ks. kohta 4.4), toksinen ihottuma, <i>erythema multiforme</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos			Myalgia
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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Tutkimuksissa ihmisillä ja eläimillä leuproreliiniasetaatin pitkäaikaisen annon on hoidon alussa tapahtuvan stimulaation jälkeen todettu johtavan munasarjojen ja kivesten steroidogeneesin suppressioon. 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.

Endometriosisin 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 ennenaikaisen 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 patologisesti 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 aikuisikänsä asti. 80 %:lla näistä 20 tutkittavasta oli normaali kuukautisrytmi, ja 7 tutkittavalla oli yhteensä 12 raskautta, mukaan lukien 4 tutkittavan monisikiöiset raskaudet.

## 5.2 Farmakokinetiikka

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.

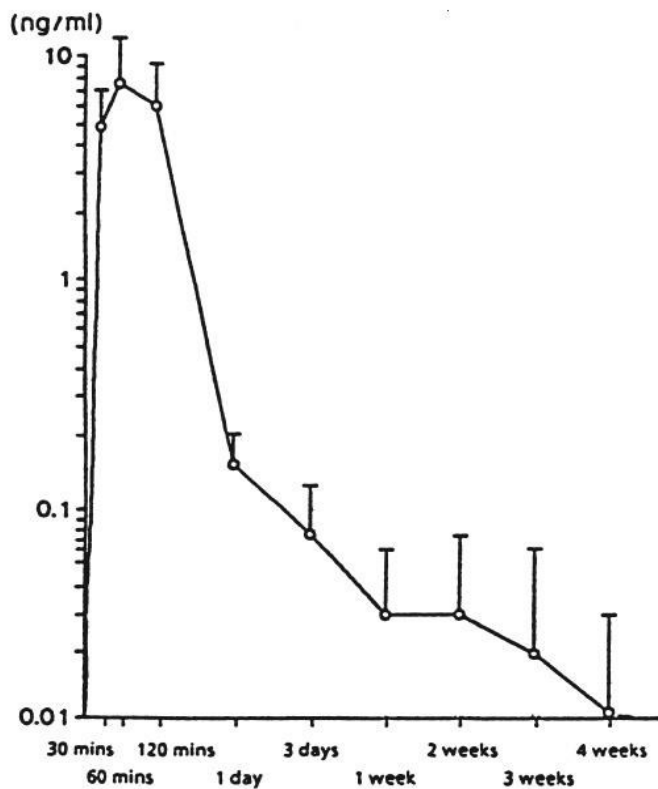
Leuproreliiniasetaatin metaboliaa, jakautumista ja eritystä ihmisillä ei ole täysin selvitetty.

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 ( $7,81 \pm 3,59$  ng/ml).  $AUC_{0-672}$  on  $105,78 \pm 52,40$  ng x h/ml.

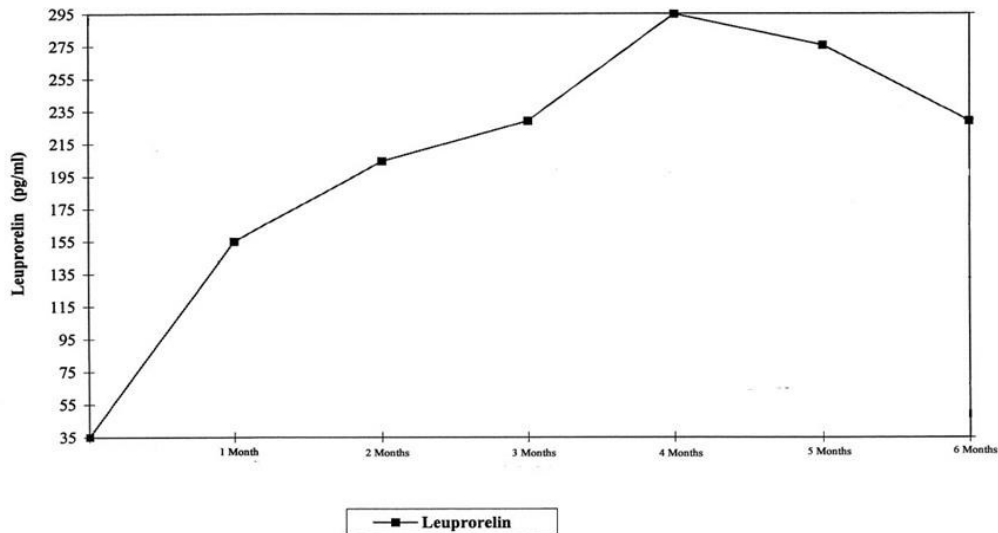


Kuva 1: Leuporeliinin pitoisuudet seerumissa depotmuotoisen leuporeliinisaetaatin subkutaanisen kertainjektion jälkeen, kun annos oli 30 µg/kg (n = 6) (mediaani ± keskihajonta)

*Enanton Depot Dual 11,25 mg:*

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

Ensimmäisen injektion jälkeen leuporeliinin huippupitoisuus seerumissa saavutettiin 4. kuukauden kohdalla (294,79 pg/ml ± 105,42), jonka jälkeen ne pienenevät hieman 6. kuukauteen asti (229,02 pg/ml ± 103,33).



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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Akuutti toksisuus (LD<sub>50</sub>)

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 fertiilitettiin

##### 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 hypofyysiadenoomia 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.

##### Fertiilitetti

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 yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, Enanton Depot Dual 3,75 mg tai Enanton Depot Dual 11,25 mg lääkevalmisteita 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 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 klorobutyylimia), jossa turvasuojuksella varustettu injektioneula (23 G)).

3 x 3,75 mg (3 kaksikammioruiskua (lasi, Ph. Eur. tyyppi I, kumitulpat silikonoitua klorobutyylimia), joissa turvasuojuksella varustettu injektioneula (23 G)).

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

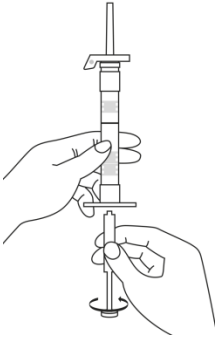
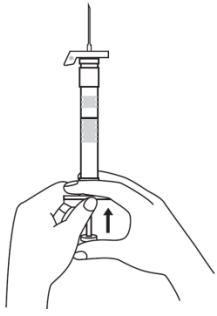
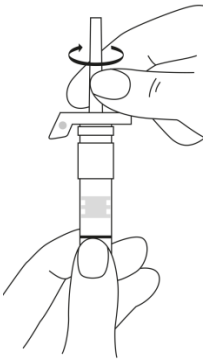
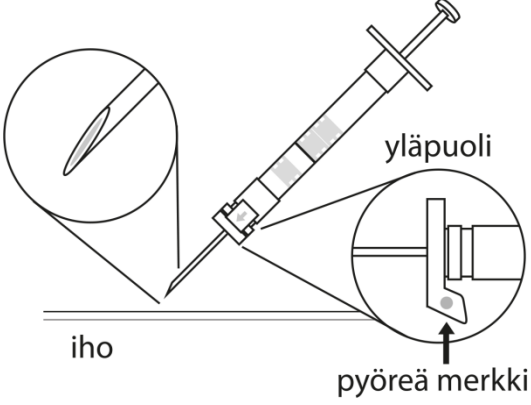
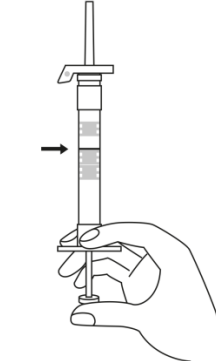
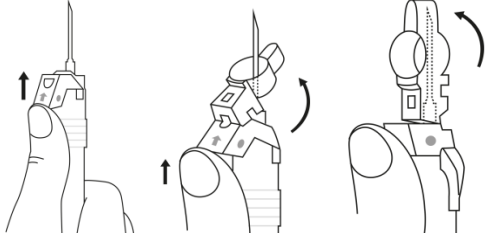
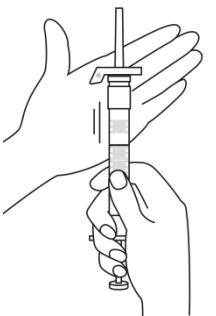
1 x 11,25 mg (1 kaksikammioruisku (lasi, Ph. Eur. tyyppi I, kumitulpat silikonoitua klorobutyylimia), jossa turvasuojuksella varustettu injektioneula (23 G)).

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 sinisen viivan kohdalla.</p>		
	<p>4. <u>Pidä ruisku pystyasennossa (neula ylöspäin)</u>. Ravistele varovasti ruiskua, kunnes suspensio on tasa-aineinen. Valmis injektio on valkoinen maitomainen suspensio. Vedä varovasti neulan suojus irti.</p>	<p style="text-align: center;"><b>INJEKTION JÄLKEEN</b></p> <p>7. Turvasuojuksen vipuun on painettuna nuoli. Heti injektion jälkeen työnnä sormella turvalaitteen vipua nuolen osoittamaan suuntaan. Tällöin suojus liikkuu kohti neulan kärkeä ja lukittuu sen suojaksi. Varmista lukitus kuuntelemalla tai tunnustelemalla (lukituksesta kuuluu "klik" tai tuntuu napsahdus).</p>	

## Yleisiä ohjeita

- Varmista, että suspensio on tasa-aineinen ennen annostelua.
- Käytä valmis suspensio välittömästi.
- Peitä injektiokohta tarvittaessa laastarilla.
- Injektiokohtaa 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 injektioaluetta saa hieroa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
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**

30.5.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enanton Depot Dual 3,75 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta  
Enanton Depot Dual 11,25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Enanton Depot Dual 3,75 mg: Den förfyllda sprutan innehåller 3,75 mg leuprorelinacetat motsvarande 3,57 mg leuprorelinbas.

Enanton Depot Dual 11,25 mg: Den förfyllda sprutan innehåller 11,25 mg leuprorelinacetat motsvarande 10,72 mg leuprorelinbas.

#### Hjälpämne med känd effekt

Enanton Depot Dual 3,75 mg och 11,25 mg innehåller polysorbat 1,0 mg/injektionsspruta.

För fullständig förteckning av hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Vitt pulver och klar, färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

Behandling av avancerad prostatacancer

Behandling av svår endometriosis och minskning av livmodermyom (*leiomyomata uteri*)

Pediatrik population: Behandling av central pubertatis praecox (flickor under 9 år, pojkar under 10 år).

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

Behandling av avancerad prostatacancer

Pediatrik population: Behandling av central pubertatis praecox (flickor under 9 år, pojkar under 10 år).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Enanton Depot Dual injektionen ska ges subkutan.

#### Dosering

##### Prostatacancer:

En vanlig dos är 3,75 mg som en subkutan engångsdos var fjärde vecka eller 11,25 mg subkutan med tre månaders mellanrum. Behandlingen ska inte avbrytas tillfälligt eller avslutas i förtid då symptomen lindras eller tumören blir mindre.

Enanton Depot Dual ska ges med försiktighet till patienter med urinvägsobstruktion eller ryggmärgsskador, samt till patienter med risk för utveckling av dessa tillstånd (se även avsnitt 4.4).

#### Endometrios:

En vanlig dos är 3,75 mg som en subkutan engångsdos var fjärde vecka under högst 6 månader. Behandlingen bör inledas under dygn 1–5 av menstruationscykeln.

#### Livmodermyom:

Den rekommenderade dosen är 3,75 mg som en subkutan engångsdos var fjärde vecka under högst 3 månader.

#### Administreringssätt

**Enanton Depot Dual-injektionen ska endast beredas, färdigställas och administreras av sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner.**

Enanton Depot Dual ges som en subkutan injektion. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

#### Pediatrik population

Behandling med leuprorelinacetat ska ske under övervakning av en pediatrik endokrinolog.

Doseringen justeras individuellt.

Den rekommenderade startdosen beror på kroppsvikten.

#### Barn med kroppsvikt $\geq 20$ kg

1 ml (3,75 mg leuprorelinacetat) lösning, som innehåller 44,1 mg långverkande mikrokapslar i 1 ml transportlösning, administreras subkutant som en engångsinjektion en gång i månaden.

1 ml (11,25 mg leuprorelinacetat) lösning, som innehåller 130,0 mg långverkande mikrokapslar i 1 ml transportlösning, administreras subkutant som en engångsinjektion var tredje månad.

#### Barn med kroppsvikt $< 20$ kg

Enanton Depot Dual 3,75 mg och 11,25 mg ska inte användas till barn med kroppsvikt under 20 kg då den förfyllda injektionssprutan inte är anpassad för doseringsvolymen mindre än 1 ml.

Den kvarblivna lösningen ska kasseras. Barnets viktökning ska övervakas.

Dosen ska eventuellt höjas enligt aktiviteten av central pubertatis praecox, om suppressionen är otillräcklig (kliniska bevis, t.ex. stänklödning eller otillräcklig suppression av gonadotropiner i LHRH-test).

Enanton Depot Dual 3,75 mg: Den lägsta effektiva månadsdosen bestäms enligt LHRH-testet.

Enanton Depot Dual 11,25 mg: Den lägsta effektiva dosen som ges med tre månaders mellanrum bestäms enligt LHRH-testet.

Den förfyllda sprutan som används i Enanton Depot Dual-preparaten är inte anpassad för doseringsvolymen mindre än 1 ml.

Sterila abscesser vid injektionsstället förekommer ofta då leuprorelinacetat administrerades intramuskulärt i högre doser än de rekommenderade. I dessa fall ska läkemedlet därför ges subkutant (se avsnitt 4.4).

Det rekommenderas att ge de lägsta möjliga injektionsvolymerna till barn för att undvika obehag i samband med intramuskulär/subkutan injektion.

Behandlingens längd beror på kliniska parametrar (prognos för slutlig längd, tillväxthastighet, skelettålder och/eller accelererad skelettålder) som bestäms vid behandlingsstart eller under

behandlingen, och längden bestäms av den behandlande läkaren tillsammans med barnets vårdnadshavare och (om lämpligt) med det behandlade barnet. Skelettåldern ska övervakas med 6–12 månaders mellanrum under behandlingen.

Om skelettåldern är över 12 år hos flickor eller över 13 år hos pojkar, ska utsättande av behandlingen övervägas med hänsyn till de kliniska parametrarna.

Behandling av en flicka får inte påbörjas innan graviditet har uteslutits. Förekomsten av graviditet under behandlingen kan vanligtvis inte uteslutas. I sådana fall ska en läkare kontaktas.

*Obs:*

Enanton Depot Dual 3,75 mg: Doseringsintervallet ska vara  $30 \pm 2$  dygn för att förhindra återfall av symptom på central pubertas praecox.

Enanton Depot Dual 11,25 mg: Doseringsintervallet ska vara  $90 \pm 2$  dygn för att förhindra återfall av symptom på central pubertas praecox.

#### Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiken av leuprorelinacetat har inte studerats hos patienter med lever- eller njursvikt. Enstaka observationer har gjorts avseende skillnader i serumnivåer av leuprorelinacetat (se tilläggsinformation i avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Leuprorelinacetat är kontraindicerat vid följande fall:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, syntetiskt GnRH eller GnRH-derivat
- onormal, odiagnostiserad vaginal blödning
- graviditet (eller misstanke om graviditet) och amning, se även avsnitt 4.6
- flickor med central pubertas praecox:
  - graviditet och amning
  - odiagnostiserad vaginal blödning

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Enanton Depot Dual 3,75 mg innehåller renat gelatin, som i sällsynta fall kan orsaka en stark allergisk reaktion och anafylaktiska symptom (urtikaria, dyspné, ödem i läppar och struphuvud, o.s.v., se även avsnitt 4.8). Patienternas tillstånd ska observeras efter administrering av injektionen ifall av eventuella överkänslighetsreaktioner.

Leverfunktionen ska övervakas under behandling med leuprorelinacetat, eftersom förhöjt transaminas, AFOS, GT, LDH och bilirubin i serum kan uppkomma (se även avsnitt 4.8).

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) hos patienter som behandlas med GnRH-agonister, såsom leuprorelinacetat. Patienterna ska informeras om risken och behandlas på lämpligt sätt om symptom uppkommer.

Långvarig estrogenbrist (på grund av bilateral ooforektomi, ovarieablation eller GnRH-agonistbehandling) eller androgenbrist (på grund av bilateral orkidektomi eller GnRH-agonistbehandling) är associerade med ökad risk för minskad mineralkoncentration i ben, vilket kan orsaka osteoporos och en ökad risk för benfraktur hos patienter med ytterligare riskfaktorer (se även avsnitt 4.8).

Efter marknadsintroduktion har epileptiska anfall upptäckts hos patienter som behandlats med leuprorelinacetat. Epileptiska anfall har förekommit både hos barn och vuxna, oberoende om patienten tidigare haft epilepsi, krampanfall eller utsättande riskfaktorer.

Hämning av endogen könshormonproduktion, under androgenbehandling eller på grund av estrogenbrist (hos menopausala kvinnor), är associerad med en ökad risk för metabola förändringar (såsom glukosintolerans och förvärring av diabetes och fettlever) samt för kardiovaskulära sjukdomar. Forskningsdata om ökad kardiovaskulär dödlighet är motstridiga. Patienter med en förhöjd risk för metabola förändringar, metabolt syndrom eller kardiovaskulära sjukdomar ska utvärderas noggrant innan behandlingen inleds och de ska övervakas noggrant under GnRH-behandlingen.

#### *Idiopatisk intrakraniell hypertension*

Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som fått leuprorelin. Patienterna ska varnas om tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension, däribland svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar och tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertension uppstår ska utsättning av leuprorelin övervägas.

#### *Mycket allvarliga hudbiverkningar*

Mycket allvarliga hudbiverkningar (SCARs), inklusive Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med leuprorelin. Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecken och symtom och ska övervakas noga för allvarliga hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska leuprorelin omedelbart sättas ut och en alternativ behandling ska övervägas (enligt vad som är lämpligt).

#### Prostatacancer

Leuprorelinacetat, som är ett potent GnRH-derivat som påverkar funktionen av hypofysen och könskörtlarna, kan i början av behandlingen öka testosteronkoncentrationen i serum övergående. Detta kan direkt efter den första injektionen orsaka förvärrad skelettsmärta, obstruktion av urinvägar, hematuri, svaghet i de nedre extremiteterna, parestesi och tillfällig försämring av patientens kliniska tillstånd (s.k. ”flare”-fenomen, se även avsnitt 4.8). Symptomen ska vanligtvis avta vid fortsatt behandling. För att minska risken för ”flare”-fenomenet kan patienten ges antiandrogen. Behandlingen i fråga inleds tre dagar innan behandling med Enanton Depot Dual och fortsätts i 2–3 veckor.

Patienter med urinvägsobstruktion eller ryggmärgsskada som orsakats av prostatacancer eller en metastas, ska övervakas noggrant under de första behandlingsveckorna, eftersom symptomen kan förvärras (se även avsnitt 4.8).

Serumkoncentrationerna av testosteron och PSA (prostate specific antigen) kan monitoreras för att fastställa behandlingssvaret av Enanton Depot Dual. Testosteronkoncentrationen stiger under den första veckan och sjunker efter detta. Kastrationsnivån (definierat 0,25 ng/ml) uppnås inom 2–4 veckor och bibehålls under hela behandlingsperioden.

Androgendeprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet. För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör läkare bedöma nytta/risk-förhållandet inklusive risken för *torsades de pointes*, innan behandling med leuprorelinacetat påbörjas.

#### Endometriös och livmodermyom

Innan behandlingen inleds ska graviditet uteslutas (se avsnitt 4.3). Behandlingen inleds på den första till femte menstruationsdagen. Patienten ska använda icke-hormonell antikonception för att förhindra graviditet under behandlingen.

Innan behandlingen inleds ska man försäkras om endometriösdiagnosen och andra sjukdomar med liknande symptom (t.ex. maligna tumörer) ska uteslutas. Om tumörer upptäcks under behandlingen eller om ingen förbättring i det kliniska tillståndet sker, ska behandlingen med Enanton Depot Dual avslutas.

Enanton Depot Dual inducerar, liksom andra GnRH-analoger, övergående ökning av estradiolkoncentrationer i början av behandlingen.

Efter den första injektionen vid början av behandlingen kan patientens kliniska tillstånd försämrats tillfälligt. Vid fortsatt behandling lättar dock symptomen.

Verkningstiden av en injektion med Enanton Depot Dual varar i 4 veckor, och injektioner givna mer sällan kan resultera i en försämring av patientens kliniska tillstånd. Rekommenderad administrering var 4:e vecka ska därför följas.

Minskad estrogenkoncentration som orsakas av leuprorelinacetat kan orsaka osteoporos och benfrakturer. På grund av detta ska behandlingen begränsas till 6 månader. Bentätheten ska övervakas noggrant om behandling med Enanton Depot Dual ska förnyas. Särskild försiktighet ska iaktas om osteoporos tidigare konstaterats hos patienten. Se även avsnitt 4.8.

Allvarlig vaginal blödning kan uppträda under behandling med Enanton Depot Dual. Noggrann övervakning av patienten är därför motiverad och då blödningen uppträder ska adekvata behandlingsåtgärder påbörjas.

#### *Pediatrisk population*

Innan behandlingsstart är det nödvändigt att noggrant definiera idiopatisk och/eller neurogen central pubertas praecox.

Behandlingen är långvarig och individuell. Enanton Depot Dual 3,75 mg ska ges så exakt som möjligt med en månads mellanrum. I undantagsfall kan tidpunkten flyttas med några dygn ( $30 \pm 2$  dygn). Enanton Depot Dual 11,25 mg ska ges så exakt som möjligt med tre månaders mellanrum. I undantagsfall kan tidpunkten flyttas med några dygn ( $90 \pm 2$  dygn). Detta påverkar inte behandlingsresultatet.

Utvecklingen av sterila abscesser vid injektionsstället (huvudsakligen rapporterat i samband med intramuskulär injektion av högre doser än rekommenderat) kan minska absorptionen av leuprorelinacetat. Hormonkoncentrationer (testosteron, estradiol) ska då kontrolleras med 2 veckors mellanrum (se avsnitt 4.2).

Om barnet har en progressiv hjärntumör ska behandlingens risker och nyttor bedömas noggrant innan behandlingen inleds.

Vaginal blödning, stänklödning och flytningar kan förekomma hos flickor efter den första injektionen. Detta är ett tecken på avstannad hormonutsöndring. Om vaginal blödning fortsätter ännu efter den första eller andra behandlingsmånaden, ska orsaken utredas.

Bentätheten kan minska vid användning av GnRH-agonister vid behandling av central pubertas praecox. Efter avslutad behandling kvarstår dock tillväxten av benmassan och maximal benmassa sent i ungdomsåren verkar inte påverkas av behandlingen.

Epifysglidning i lårbenet kan ske vid utsättning av GnRH-behandling. Det har visats att en låg estrogenkoncentration under behandling med GnRH-agonister försvagar epifyskivan. Tillväxten försnabbas efter avslutad behandling, vilket minskar transversalkraften som krävs för att förskjuta epifysen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Enanton Depot Dual innehåller polysorbat. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.



#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom androgendeprivationsbehandling kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av leuprorelinacetat med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller som kan framkalla *torsades de pointes*, såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika, o.s.v. (se avsnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Leuprorelinacetat ska inte ges till gravida kvinnor. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandling med Enanton Depot Dual. Se avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Det är inte känt om depot leuprorelinacetat utsöndras i bröstmjolk. Eftersom effekterna av leuprorelinacetat på amning eller barn som ammas är okända, ska kvinnor som behandlas med Enanton Depot Dual inte amma under behandlingen.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enanton Depot Dual kan ha en effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom trötthet, synstörningar och yrsel ha rapporterats under behandling med leuprorelinacetat. Detta ska beaktas vid bilkörning eller användning av maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Allmänt (alla indikationer)

Såsom med andra preparat som tillhör denna grupp, har hypofysär apoplexi rapporterats som en mycket sällsynt biverkning hos patienter med hypofystumör, till följd av den första leuprorelinacetatdosen.

Biverkningarnas frekvensklasser är definierade enligt följande: Vanliga ( $\geq 1/100$  och  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  och  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  och  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) inklusive enstaka rapporter och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### Patienter med prostatacancer:

”Flare”-fenomen: Skelettsmärta, urinvägsobstruktion och svaghet i nedre extremiteter, parestesier (se även avsnitt 4.4) (hos  $\geq 5\ %$  av patienterna).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi, trombocytopeni			
Immunsystemet			Överkänslighet, utslag, klåda, urtikaria, vinande andning, feber, frossa och anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition		Viktförändringar, anorexi, förhöjda totalkolesterol-, triglycerid- eller glukos-koncentrationer i			Metabolt syndrom (hypertension, dyslipidemi, insulin-resistens,

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		serum, hyperkalemi, förhöjda koncentrationer av urinsyra			försvagad insulin-tolerans)
Psykiatriska tillstånd	Humörsvängningar, depression, sömnlöshet				
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, parestesi		Hypofysär apoplexi	Epileptiskt anfall, idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
Ögon					Synstörningar
Öron och balansorgan		Dövhet, tinnitus			
Hjärtat		Onormala EKG-fynd, ökad kardiorakal kvot			Palpitationer, QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	Värmevallningar	Värmekänsla i ansikte	Trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli		Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar	Diarré		
Lever och gallvägar	Förhöjda LDH-koncentrationer, funktionsstörning i levern (ikterus)	Förhöjda serumkoncentrationer av transaminaser, GT-AFOS och bilirubin			
Hud och subkutan vävnad	Svettning	Dermatit, hårväxt på huvudet, utslag, klåda			Steven-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, <i>erythema multiforme</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet	Artralgi eller skelettsmärta, smärta i axlarna, nedre ryggen eller extremiteterna	Myalgi		Osteoporos (inklusive ryggradsfraktur), minskad mineralkoncentration i benen
Njurar och urinvägar		Pollakisuri, hematuri, förhöjda ureakoncentrationer i serum			

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Minskad libido, impotens, testikelatrofi	Gynekomasti, obehag i perinealregionen			
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället, värmekänsla	Svårigheter att gå, ödem, tryckkänsla i bröstet, stelhet, sjukdomskänsla, trötthet, feber. Smärta, induration eller rodnad vid injektionsstället.	Abscess vid injektionsstället		

#### Patienter med endometrios:

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Vaginit				
Blodet och lymfsystemet		Erytrocytos, leukopeni, trombocytopeni, förlängd partiell tromboplastintid			Anemi
Immunsystemet			Överkänslighet, utslag, klåda, urtikaria, vinande andning, feber, frossa och anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition	Viktförändringar	Förhöjd serumkoncentration av fosfor, hyperkalcemi, hyperkalemi, förhöjda serumkoncentrationer av totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider, anorexi			Metabolt syndrom (hypertension, dyslipidemi, insulinresistens, försvagad insulintolerans)
Psykiatriska tillstånd	Emotionell labilitet, sömnlöshet	Humörsvägningar, depression, irritabilitet, nedstämdhet			
Centrala och perifera	Huvudvärk, yrsel, parestesi,	Domning i extremiteterna,		Hypofysär apoplexi	Epileptiskt anfall,

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
nervsystemet	svettning	karpaltunnel-syndrom			idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
Ögon		Synstörningar			
Öron och balansorgan		Tinnitus			
Hjärtat		Palpitationer			Förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkär	Värmevallningar, värmekänsla	Förhöjt blodtryck	Trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungembolism		Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen		Illamående, kräkningar, buksmärta, uppblåsthet, diarré, förstoppning, stomatit, domning i läpparna			
Lever och gallvägar		Förhöjda serumkoncentrationer av transaminas, LDH, $\gamma$ -GT, AFOS och bilirubin, funktionsstörning i levern (ikterus)			
Hud och subkutan vävnad		Akne, torr hud, alopeci, hirsutism, förändringar i naglarna, utslag, klåda			Steven-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, <i>erythema multiforme</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledsmärta, skelettsmärta, muskelsvaghet, stelhet i axlarna	Stela leder, smärta i bäckenområdet, myalgi, smärta i de nedre extremiteterna, osteoporos			Osteoporos (inklusive ryggradsfraktur), minskad mineral-

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					koncentration i benen
Njurar och urinvägar		Pollakisuri, smärtsam urinering, förhöjda ureakoncentrationer i serum			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal torrhet, ömma bröst	Vaginal blödning, minskad libido, dyspareuni, ökade vitflytningar, ovarial hyperstimulerings-syndrom, uppsvullnad eller atrofi av bröst			
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Smärta, induration och rodnad vid injektionsstället, trötthet, sjukdomskänsla, obehaglig känsla vid bröstet, svullnad, törst	Abscesser vid injektionsstället		

Dessutom kan metabola förändringar (t.ex. glukosintolerans eller förvärring av diabetes) eller en ökad risk för kardiovaskulära händelser förekomma hos manliga patienter vid användning av GnRH-analoger.

#### Pediatrisk population:

I början av behandlingen kan det uppstå en tillfällig ökning av könshormonkoncentrationen, följt av en minskning av nivåerna till värden inom det prepubertala området. På grund av denna farmakologiska effekt kan biverkningar uppträda, särskilt i början av behandlingen.

Organsystem	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet, utslag, klåda, urtikaria, vinande andning, feber, frossa och anafylaktisk reaktion	
Psykiatriska tillstånd	Humörsvängningar, depression		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Hypofysär apoplexi	Epileptiskt anfall, idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Buksmärta/magkramper, illamående/kräkningar		
Hud och subkutan vävnad	Akne		Steven-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se

Organsystem	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, <i>erythema multiforme</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vaginal blödning, stänklödning, flytningar*		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället	Reaktioner vid injektionsstället		

\*) Vaginal stänklödning vid fortsatt behandling (följt av eventuell bortfallsblödning den första behandlingsmånaden) kan vara ett tecken på underdosering. Suppression av hypofysen ska då bestämmas med ett LHRH-test.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Patienten ska övervakas noggrant vid överdoseringsfall och behandlas symptomatiskt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, gonadotropinfrisättande hormonanaloger, ATC-kod: L02AE02.

Den aktiva substansen i Enanton Depot Dual-preparaten är leuprorelinacetat, en långverkande GnRH (LHRH)-analog som vid långvarig användning med terapeutiska doser fungerar som en potent hämmare av gonadotropinfrisättningen. Leuprorelinacetat är ca 100 gånger mer potent än naturligt GnRH-hormon.

I studier på människor och djur har steroidogen suppression av ovarier och testiklar observerats efter den stimulering som sker i början av långvarig behandling med leuprorelinacetat. Funktionen av äggcellerna och testiklarna är reversibel efter utsättning av behandlingen.

Hos människor orsakar leuprorelinacetat i början en ökning av koncentrationen av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH), vilket leder till en övergående ökning av gonadosteroidnivåer både hos män och kvinnor. Kontinuerlig administrering av leuprorelin minskar dock gonadotropin- och könssteroidkoncentrationerna. Denna effekt kan observeras inom 2–4 veckor efter behandlingsstart.

Vid behandling av endometrios med leuprorelinacetat sjunker patientens estrogenproduktion. Detta medför en reducerad bentäthet. På grund av detta får behandlingen med Enanton Depot Dual inte pågå längre än 6 månader utan ersättande estrogenbehandling.

### *Pediatrik population:*

Frigörelsen av gonadotropiner från hypofysen hämmas reversibelt och koncentrationerna av estradiol (E2) eller testosteron minskar till en prepubertal nivå.

Stimulering av könskörtlar kan till en början orsaka vaginal blödning hos flickor, vars menstruation börjat innan behandlingen inleds. Tömningsblödning kan uppträda vid början av behandlingen. Blödningen avstannar vanligtvis då behandlingen fortsätter.

Potentiella terapeutiska effekter är:

- suppression av basala och stimulerade gonadotropnivåer till prepubertala nivåer
- suppression av prematur ökning av könshormoner till prepubertala nivåer och avstannande av prematur menstruation
- avstannande/tillbakagång av somatisk pubertal utveckling (Tannerskalan)
- förbättring/normalisering av förhållandet mellan kronologisk ålder och skelettålder
- förebyggande av progressiv acceleration av skelettålder
- reducerad och normaliserad tillväxthastighet
- ökning av slutlig kroppslängd.

Behandlingen resulterar i att funktionen av den patologiskt och prematurt aktiverade hypotalamus-hypofys-gonadaxeln återställs till en prepubertal nivå.

I en långvarig klinisk studie, där barn som behandlats med leuprorelin med doser upp till 15 mg/månad i över 4 år, observerades att pubertetsutvecklingen återupptogs efter avslutad behandling. 20 flickor uppföljdes till vuxen ålder. 80 % av dessa 20 flickor som studerades hade en normal menstruationsrytm, och 7 flickor hade totalt 12 graviditeter, inklusive flerbördsgraviditet hos 4 personer.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Leuprorelinacetat absorberas inte vid peroral administrering. Biotillgängligheten efter en subkutan injektion är i stort sett fullständig (94 %). Plasmakoncentrationen av leuprorelin stiger initialt till sin topp ca 3 timmar efter injektionen, och efterföljs av en minskning till underhållsnivån inom 7–14 dagar. Leuprorelin frigörs jämnt från 3,75 mg Depot-preparatet under ca 28 dagar, och från 11,25 mg Depot-preparatet i t.o.m. över 3 månader och resulterar i en minskning av testosteronkoncentrationen under kastrationsnivån inom 4 veckor hos de flesta patienterna.

Efter subkutan administrering elimineras leuprorelin bifasiskt från plasma. Läkemedlets kinetik är linjär. Halveringstiden i plasma är kort, cirka 3 timmar (2,6–3,8 h), efter båda administreringssätten. Plasmaproteinbindningen för leuprorelin är 43–49 %. Exogent GnRH distribueras i stor utsträckning i extracellulärvätskan, och distributionsvolymen är 27–36 l. Leuprorelin sönderfaller enzymatiskt och utsöndras via njurarna.

Farmakokinetiken av leuprorelinacetat har inte studerats hos patienter med lever- eller njursvikt. Vid kronisk njursvikt har höga leuprorelinkoncentrationer uppmätts i vissa fall, medan man hos patienter med leversvikt såg lägre leuprorelinkoncentrationer. Denna observation saknar dock klinisk betydelse.

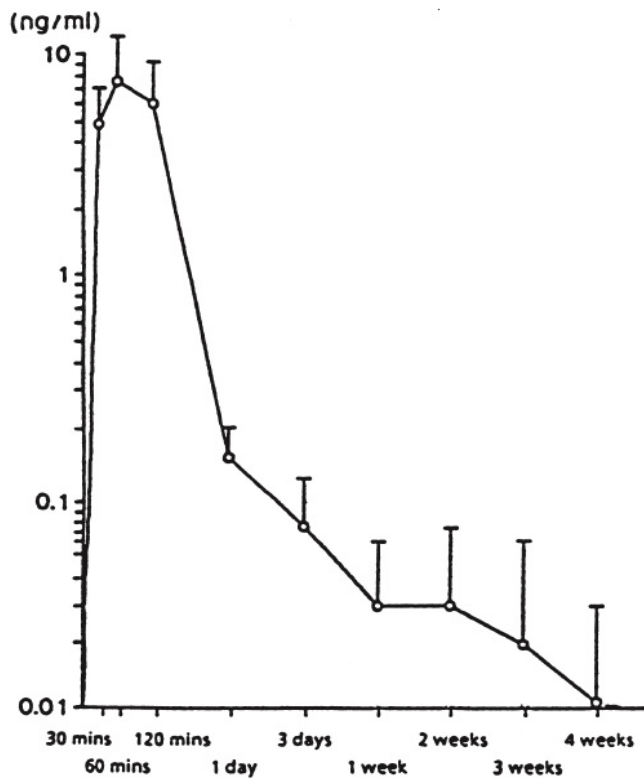
Metabolismen, distributionen och utsöndringen av leuprorelinacetat har inte bestämts fullständigt hos människa.

Data om utsöndring av leuprorelin i bröstmjölk eller passering till placentan saknas.

### Pediatrik population

*Enanton Depot Dual 3,75 mg:*

Figur 1 visar serumkoncentrationer av leuprorelin efter en subkutan engångsinjektion av leuprorelinacetat i depotformat då dosen var 30 µg/kg. Maximala serumkoncentrationer uppnåddes 60 minuter efter administreringen (7,81 ± 3,59 ng/ml). AUC<sub>0-672</sub> är 105,78 ± 52,40 ng x h/ml.

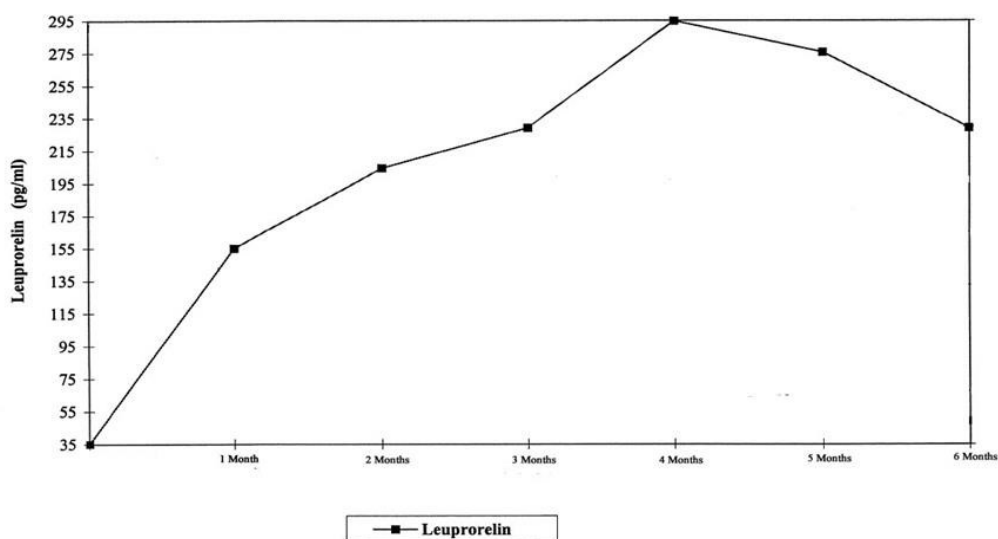


Figur 1: Serumkoncentrationer av leuporelin efter en subkutan engångsinjektion av leuporelinacetat i depotformat då dosen var 30 µg/kg (n = 6) (median ± standardavvikelse).

*Enanton Depot Dual 11,25 mg:*

Serumkoncentrationerna av leuporelin efter en subkutan, depotformad leuporelinacetatinjektion (två subkutana injektioner) som administrerats med tre månaders mellanrum under de första sex behandlingsmånaderna är presenterade i figur 2.

Efter den första injektionen uppnåddes den maximala serumkoncentrationen av leuporelin vid månad 4 (294,79 pg/ml ± 105,42), varefter de minskade något fram till månad 6 (229,02 pg/ml ± 103,33).



Figur 2: Serumkoncentrationer av leuporelin efter en subkutan, depotformad leuporelinacetatinjektion (två subkutana injektioner) som administrerats med tre månaders mellanrum under de första sex behandlingsmånaderna (n = 42–43).



### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Akut toxicitet (LD<sub>50</sub>)

Akut toxicitet av leuprorelinets depot-formulering har studerats hos han- och honmöss och -råttor med fyra administreringsätt (i.p., i.m., s.c. och p.o.). Inga dödsfall hos försöksdjuren har observerats med leuprorelindoserna 2 000 mg och 5 000 mg.

#### Toxicitet vid upprepad dos

Kroniska toxicitetsstudier som varade 13 veckor har utförts hos råttor och hundar med 8 mg leuprorelinacetat per kg kroppsvikt per vecka. I 12 månaders toxicitetsstudier användes leuprorelinacetat med doser på 32 mg/kg/månad.

Lokala hudskador vid injektionsstället förekom med alla dosnivåer (den lägsta testade dosen var 0,8 mg leuprorelinacetat/kg/månad), och dessutom upptäcktes atrofiska förändringar i reproduktionsorganen. Hos råttor utvecklades blåsor på både levern och njurtubulus epitelceller med alla doser. Förändringar i könsorganen orsakas av läkemedlets endokrina effekter.

#### Karcinogenicitet, mutagenicitet, effekter på fertiliteten

##### Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier på två år har utförts hos råttor och mus. En dosberoende ökning av hypofysadenom upptäcktes hos råttor då 0,6–4 mg leuprorelin gavs dagligen. Hos möss utvecklades inga hypofysadenom trots att doser på 60 mg/kg användes under två års tid.

##### Mutagenicitet

*In vitro*- och *in vivo*-studier med leuprorelinacetat har inte visat någon potentiell mutagenicitet då genetiska mutationer och kromosommutationer har undersökts.

##### Fertilitet

Då administreringen av leuprorelin avslutades ökade livmoderns och ovariernas vikt, hormonkoncentrationerna steg och en färsk gulkropp konstaterades hos könsmogna honråttor. I denna studie användes 10 µg subkutant två gånger per dag i 14 dagar eller 40 µg subkutant i 13 dagar

Då han- och honråttor gavs leuprorelin kontinuerligt i 3 månader (200 µg/kg/dag) eller intermittert (0,8 eller 2,4 mg/kg/månad), utvecklades genitalierna normalt. Inga avvikelser observerades i F1-generationen. F1-generationens beteende studerades inte.

Kliniska och farmakologiska studier har visat att fertiliteten var reversibel senast 24 veckor efter avslutad administrering av läkemedlet.

#### Reproduktionstoxicitet

Studier med råttor och kanin visade ingen teratogenicitet. Fostertoxicitet eller -dödlighet har noterats hos kaniner med dosen > 0,24 µg/kg.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Enanton Depot Dual 3,75 mg:

##### Pulver till injektionsvätska:

Poly(mjölksyra-glykolsyra) blandpolymer (75:25 mol%)

Mannitol  
Gelatin

Vätska:

Mannitol  
Karmellosnatrium  
Polysorbat 80  
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

Pulver till injektionsvätska:

Poly(mjölksyra)  
Mannitol

Vätska:

Mannitol  
Karmellosnatrium  
Polysorbat 80  
Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får Enanton Depot Dual 3,75 mg eller Enanton Depot Dual 11,25 mg inte blandas med andra läkemedel.

## 6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning ska suspensionen användas omedelbart.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enanton Depot Dual 3,75 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:  
1 x 3,75 mg (en tvåkammarspruta (glas, Ph. Eur. typ I, gummiproppar av silikoniserat klorobutylgummi), med injektionsnål (23 G) med säkerhetsskydd).  
3 x 3,75 mg (3 tvåkammarsprutor (glas, Ph. Eur. typ I, gummiproppar av silikoniserat klorobutylgummi), med injektionsnål (23 G) med säkerhetsskydd).

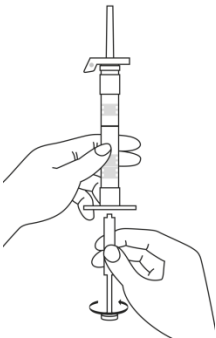
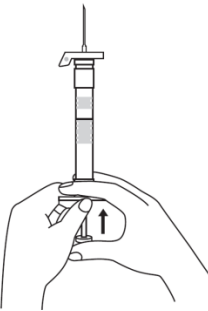
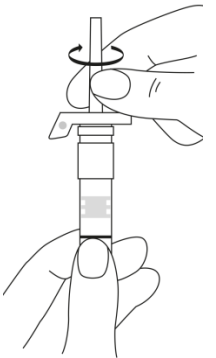
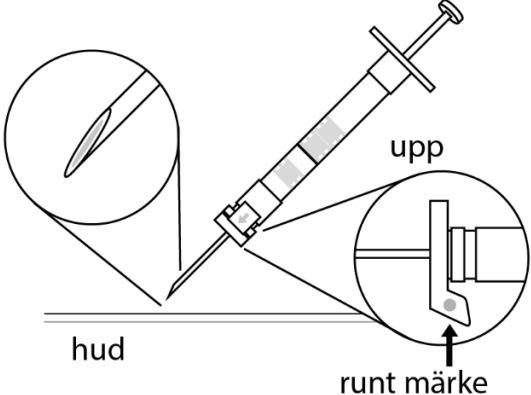
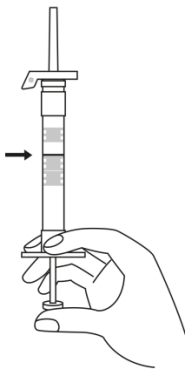
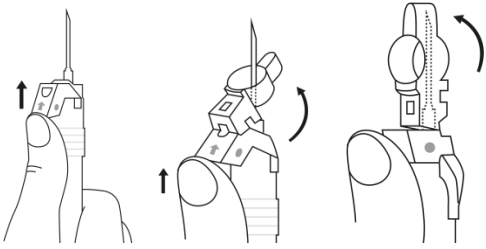
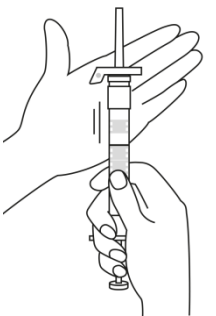
Enanton Depot Dual 11,25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta:  
1 x 11,25 mg (en tvåkammarspruta (glas, Ph. Eur. typ I, gummiproppar av silikoniserat klorobutylgummi), med injektionsnål (23 G) med säkerhetsskydd).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och administrering av injektionsvätskan

Pulvret och vätskan till injektionsvätskan ska blandas ihop före användningen. **OBS! Dra aldrig tillbaka kolven under beredning, detta kan orsaka separation vid propparna vilket kan medföra läckage mellan propparna eller vid kolven.**

	<p>1. <u>Håll sprutan upprätt (nålen uppåt).</u> Skruva fast kolvens skaft på sprutans botten tills den bakre gummiproppen börjar snurra.</p>		<p>5. Håll sprutan med nålen uppåt så att du ser om det finns luftbubblor i sprutan. Om luftbubblor syns, tryck försiktigt på kolven tills all luft (men ingen vätska) har avlägsnats från sprutan.</p>
	<p>2. <u>Håll sprutan upprätt (nålen uppåt).</u> Kontrollera att nålen är ordentligt fastskruvad på sprutan genom att skruva nålskyddet medsols. Skruva inte åt det för hårt. Knacka försiktigt på sprutan med ett finger så att pulvret lossnar från kammarens vägg.</p>	 <p>6. Rengör hudområdet med antiseptiskt medel före injektionen. När injektionen ges ska pricken på säkerhetsskyddet peka uppåt. Kontrollera att nålen inte punkterar ett blodkärl och injicera hela innehållet i sprutan på en gång under huden som vid en normal injektion.</p>	
	<p>3. <u>Håll sprutan upprätt (nålen uppåt).</u> Tryck in kolven långsamt (6-8 sekunder) tills den mellersta gummiproppens övre del når den blå linjen.</p>		
	<p>4. <u>Håll sprutan upprätt (nålen uppåt).</u> Skaka sprutan försiktigt tills suspensionen är jämn. Färdig injektion är en vit, mjölkaktig suspension. Dra försiktigt av nålskyddet.</p>	<p>EFTER INJEKTION</p> <p>7. En pil är tryckt på säkerhetsskyddets klaff. Tryck på säkerhetsskyddets klaff i pilens riktning genast efter injektionen. Då glider skyddet mot nålspetsen och låses som skydd för nålen. Kontrollera låsningen genom att lyssna eller känna (när skyddet låses hör du ett "klick" eller känner en knäpp).</p>	

## Allmänna råd

- Se till att suspensionen har en jämn konsistens före dosering.
- Den färdiga suspensionen ska användas omedelbart.
- Vid behov kan plåster läggas på injektionsstället.
- Läkemedlet får inte injiceras på samma plats två gånger i följd, utan injektionsstället bör varieras.
- Den färdiga suspensionen får inte förvaras, eftersom produkten inte innehåller något konserveringsmedel.
- Injektionsstället får inte masseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24.10.2005  
Datum för den senaste förnyelsen: 31.3.2010

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.5.2024