

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.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Enanton Depot Dual 30 mg sisältää polysorbaattia 1,0 mg/injektioruisku.

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-valmisteen.

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. Kastraatiotaso 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 estrogeenin 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.

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 kärkein takykardian mahdollisuus ennen kuin leuproreliiniasetaattihoito aloitetaan.

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) sekä sydän- ja verisuonisairauksille. Tutkimusnäyttö kardiiovaskulaarisen 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.

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.

Idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen

Leuproreliinia 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, leuproreliinihoidon lopettamista on harkittava.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Leuproreliinihoidon 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, leuproreliini on lopetettava välittömästi ja on harkittava muuta hoitovaihtoehtoa (tarpeen mukaan).

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 He delmällisyys, raskaus ja imetys

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

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

”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 (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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 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			Keuhko-embolia		Interstitiaalinen keuhkosairaus

Elinryhmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
välikarsina					
Ruuansulatus-elimistö		Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli		
Maksa ja sappi	LDH-pitoisuuksien nousu, maksan toiminnan häiriö (keltaisuus)	Seerumin transaminaasien, GT-AFOS- ja bilirubiinipitoisuuksien nousu			
Iho ja ihonalainen kudος	Hikoilu	Dermatiitti, hiusten kasvu päässä, ihottuma, kutina			Stevens–Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN) (ks. kohta 4.4), toksinen ihottuma, <i>erythema multiforme</i>
Luusto, lihakset ja sidekudos	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 todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio*, kuumotus	Kävelemisvaikkeudet, turvotus, paineen tunne rinnassa, jäykkyys, huonovointisuus, väsymys, kuume, injektioalueen kipu, kovettumat tai punoitus	Injektioalueen absessit		

*) 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 GnRH-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 Farmakokinetiikka

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 seerumpipitoisuus todettiin aina 180 päivään asti hoitoannoksen antamisen jälkeen. Leuproreliinin jakaantumisyölymi on 36 litraa miehillä. Totaalipuhdistuma on 139,6 ml/min Enanton Depot Dual 30 mg -injektion jälkeen.

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

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.

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 injektiokohdassa, lisäksi todettiin atrofisia muutoksia lisääntymiselimissä. Rakkuloita kehittyi rotilla sekä maksaan että munuaistubulusten epiteelisoluihin kaikilla annoksilla. Sukuelinten muutokset johtuvat lääkeaineen endokriinisistä vaikutuksista.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus, vaikutukset fertiiliteettiin

Karsinogeenisuus

Kahden vuoden karsinogeenisuustutkimukset on tehty rotilla ja hiirillä. Annoksesta riippuvainen nousu hypofyysiadenoomissa todettiin rotilla, kun leuproreliinia 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.

Fertiiliteetti

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

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

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

Lisääntymistoksisuus

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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, tätä 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.

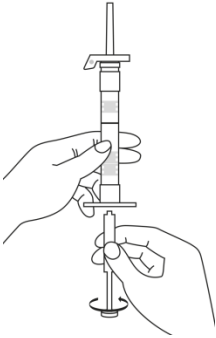
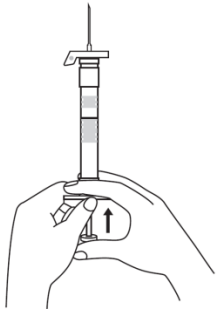
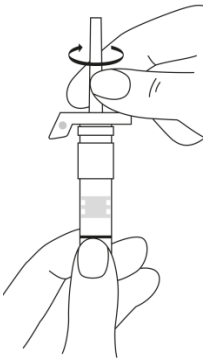
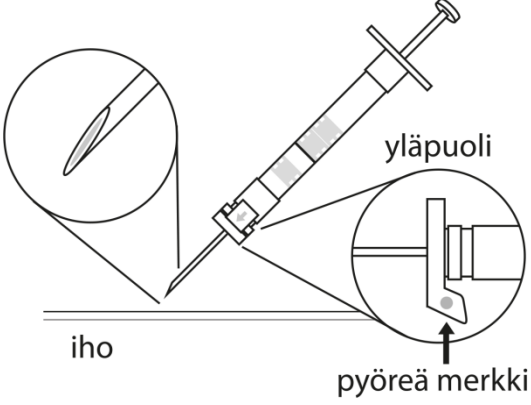
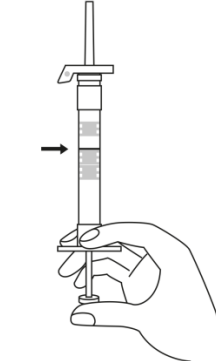
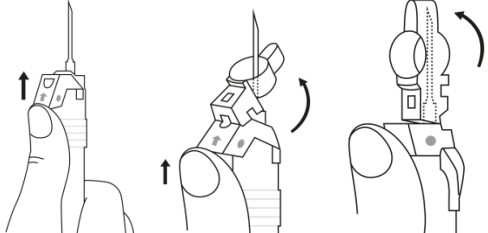
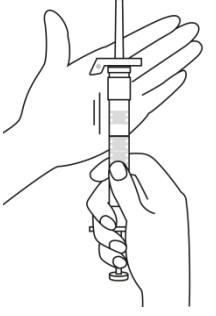
6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 x esitäytetty kaksikammioruisku (lasi Ph. Eur. tyyppi I, kumitulpat silikonoitua klorobutyylikumia), 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 taakse päin missään vaiheessa, koska tämän seurauksena tulpat erkaantuvat toisistaan, mikä voi johtaa vuotoamisen 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 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;">INJEKTION JÄLKEEN</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 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 Corporation
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

30.5.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enanton Depot Dual 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 30,0 mg leuprorelinacetat motsvarande 28,58 mg leuprorelinbas.

Hjälpämne med känd effekt

Enanton Depot Dual 30 mg innehåller polysorbat 1,0 mg/injektionspruta.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Den förfyllda sprutan är en tvåkammarspruta som innehåller vitt pulver och en klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av avancerad prostatacancer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

30 mg leuprorelinacetat administreras subkutant som en engångsdos med 6 månaders mellanrum.

Preparatet 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).

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

Läkemedelsbehandlingen av prostatacancer är ofta långvarig.

Administreringsätt

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

Enanton Depot Dual 30 mg ges som en subkutan injektion. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Obs

Dosintervallet ska vara 168–180 dagar (24–26 veckor) för att undvika symptomförsämring.

Intravenöst eller intraarteriellt administrerad spruta kan orsaka en trombos. Därför ska administrering av sprutan enligt anvisningarna försäkras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, syntetiskt GnRH eller GnRH-derivat.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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 uppnås inom 2–4 veckor och bibehålls under hela behandlingsperioden. Vid slutskedet av en 6 månaders behandlingsperiod skulle det vara bra att mäta testosteronnivån hos de patienter som inte tidigare behandlats med LHRH-analoger.

Långvarig estrogen- eller androgenbrist (orsakad av bilateral orkidektomi eller GnRH-agonistbehandling) är associerad med en ökad risk för minskad mineralkoncentration i benen vilket kan orsaka osteoporos och en ökad risk för benfrakturer hos patienter med ytterligare riskfaktorer.

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.

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/riskförhållandet inklusive risken för *torsades de pointes*, innan behandling med leuprorelinacetat påbörjas.

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.

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.

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).

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, ska 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

Enanton Depot Dual 30 mg är enbart indicerat för män för behandling av prostatacancer.

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

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

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).

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 total kolesterol-, triglycerid- eller glukos-koncentrationer i serum, hyperkalemi, förhöjda koncentrationer av urinsyra			Metabolt syndrom (hypertension, dyslipidemi, insulin-resistens, 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)
Blodkär	Värmevallningar	Värmekänsla i ansiktet	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-AMFOS 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,

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

*) Säkerhetsprofilen för Enanton Depot Dual 30 mg överensstämmer med profilen för 11,25 mg-preparatet, men reaktioner vid injektionsstället har rapporterats oftare vid användning av 30 mg.

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

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. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Leuprorelinacetat frisätts kontinuerligt från mjölksyrapolymern under en period på 6 månader efter injektion av Enanton Depot Dual 30 mg. Bärarpolymeren löses upp i vävnaden på ett liknande sätt som kirurgiskt suturmateriäl.

Efter en engångsdos av Enanton Depot Dual 30 mg, steg koncentrationen av leuprorelin snabbt, med en efterföljande minskning till samma nivå inom några dagar. Inom två timmar efter administrering uppnåddes leuprorelinnivån 100 ng/ml. En jämn, mätbar serumkoncentration observerades i upp till 180 dagar efter senaste administrering av dosen. Distributionsvolymen av leuprorelin är 36 liter hos män. Total clearance är 139,6 ml/min efter en injektion av Enanton Depot Dual 30 mg.

Med upprepade doser uppnås en kvarstående kastrationsnivå av testosteron, utan den övergående höjning av testosteronnivåer som ses efter den första injektionen.

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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet (LD₅₀)

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

Toxicitet vid upprepade doser

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 på 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 köns mogna 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 intermittent (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

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 detta läkemedel 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.

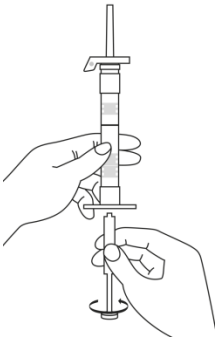
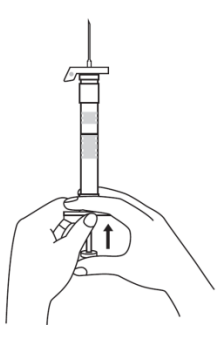
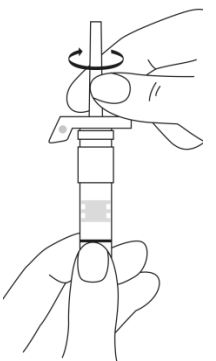
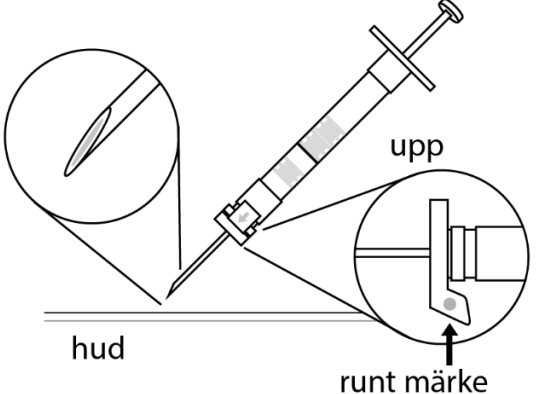
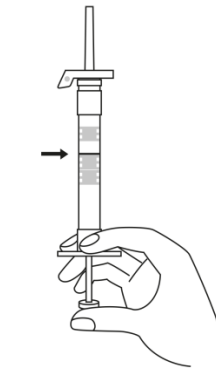
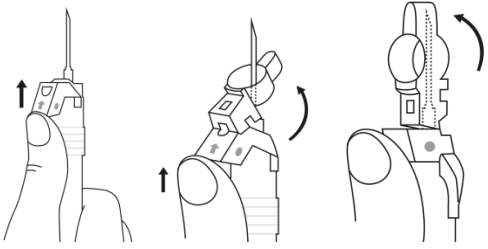
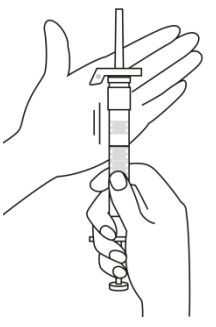
6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x förfylld tvåkammarspruta (glas Ph. Eur. typ I, gummiproppar av silikoniserat klorobutylgummi), med injektionsnål (23 G) med säkerhetskydd.

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 mellan 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 prickens 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

22259

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.6.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 31.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.5.2024