

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eligard 45 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitötetty ruisku, jossa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, sisältää 45 mg leuproreliiniasetaattia vastaten 41,7 mg leuproreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Injektiokuiva-aine (ruisku B):

Esitötetty ruisku, jossa valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

Liuotin (ruisku A):

Esitötetty ruisku, jossa kirkasta, väritöntä tai kellertävää liuosta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eligard 45 mg on tarkoitettu hormoniriippuvan pitkälle edenneen eturauhassyövän hoitoon sekä suuririskisen, paikallisen ja paikallisesti levinneen hormoniriippuvan eturauhassyövän hoitoon yhdistettynä sädehoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet

Eligard 45 mg tulee antaa terveydenhoitohenkilöstön valvonnassa, jolla on tarvittava asiantuntemus hoitovasteen seuraamiseen.

Eligard 45 mg annetaan kerta-injektiona ihon alle kuuden kuukauden välein. Injektoidusta liuksesta muodostuu kiinteä depot-vaikutteinen lääkevalmiste, josta leuproreliiniasetaattia vapautuu kuuden kuukauden ajan.

Yleensä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito Eligard 45 mg -valmisteella merkitsee pitkää hoitoa, jota ei tule lopettaa remission eikä tilanteen korjaantumisen tapahtuessa.

Eligard 45 mg -valmistetta voidaan käyttää neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitossa yhdistettynä sädehoitoon suuririskisessä, paikallisessa ja paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä.

Vastetta Eligard 45 mg -valmisteelle tulee seurata kliinisten parametrien perusteella ja määrittämällä prostataspesifisen antigenin (PSA) pitoisuus seerumissa. Kliinisissä lääketutkimuksissa on todettu, että testosteronipitoisuus kohoaa ensimmäisten kolmen päivän aikana suurimmalla osalla potilaista, joille ei ole tehty orkiektomiaa, ja laskee sitten alle kastroatitason 3–4 viikon kuluessa. Kastroatitaso säilyi niin kauan kuin lääkehoito jatkui (testosteronin kohoamista <1 %:lla). Jos potilaan vaste näyttää

suboptimaaliselta, on varmistettava, että testosteronipitoisuudessa päästään tai pysytään kastroatitasolle. Koska virheellisestä valmistelusta, käyttövalmiiksi saattamisesta tai lääkkeen antamisesta voi aiheutua tehon puutetta, testosteronitasot on mitattava, mikäli epäillään tai todetaan käsittelyvirhe (ks. kohta 4.4).

Metastaattista kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavat potilaat, joita ei ole kirurgisesti kastroitu ja jotka saavat GnRH-agonistia, esim. leuproreliinia, ja joille voidaan antaa androgeenin biosynteesin estäjiä tai androgeenireseptorin estäjiä, voivat jatkaa GnRH-agonistihoidoa.

Pediatriset potilaat

Eligard 45 mg -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. myös kohta 4.3).

Erityisryhmät

Kliinisiä lääketutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Antotapa

Ainoastaan asiaan perehtyneiden terveydenhuollon ammattilaisten tulee valmistella ja saattaa käyttövalmiiksi sekä antaa Eligard 45 mg -valmiste. Valmisteen käyttövalmiiksi saattamista ja antoa koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti (ks. kohdat 4.4 ja 6.6). Jos valmistetta ei ole saatettu käyttövalmiiksi asianmukaisesti, sitä ei pidä antaa potilaalle.

Kahden esitäytetyn steriilin ruiskun sisältö sekoitetaan juuri ennen kuin Eligard 45 mg annetaan ihonalaisena injektiona.

Eläimistä saadun kokemuksen perusteella tahatonta antoa valtimoon tai laskimoon on ehdottomasti vältettävä.

Kuten muidenkin ihonalaisena injektiona annettavien lääkevalmisteiden kohdalla on pistoskohtaa jatkuvasti vaihdeltava.

4.3 Vasta-aiheet

Eligard 45 mg on vasta-aiheinen naisilla ja lapsipotilailla.

Yliherkkyys leuproreliiniasetaatille, muille GnRH-agonisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joille on aiemmin tehty orkiektomia (kuten muillakin GnRH-agonisteilla, Eligard 45 mg ei alenna seerumin testosteronipitoisuutta enempää kirurgisen kastroation jälkeen).

Ainoana hoitona eturauhassyöpäpotilailla, joilla on selkäytimen pinnettä tai näyttöä selkäytimen metastaaseista (ks. myös kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Asianmukainen valmistelu: Käsittelyvirheitä on raportoitu. Niitä voi esiintyä missä tahansa valmisteluvaiheessa, ja ne saattavat heikentää valmisteen tehoa. Valmisteen käyttövalmiiksi saattamista ja antoa koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti (ks. kohta 6.6). Jos käsittelyvirhe tapahtuu tai sitä epäillään, on potilasta seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.2).

Androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa:

Niiden potilaiden kohdalla, joilla on aiemmin todettu QT-ajan pidentymistä tai joilla on siihen liittyviä riskitekijöitä tai jotka käyttävät samanaikaisesti lääkkeitä, jotka saattavat pidentää QT-aikaa (ks. kohta 4.5), lääkärin pitää arvioida riski-hyötysuhdetta sekä kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuutta ennen Eligard 45 mg -valmisteen käytön aloittamista.

Sydän- ja verisuonisairaudet: GnRH-agonistihoidon saavilla miehillä on todettu suurentunut sydäninfarktin, äkillisen sydänkuoleman ja aivohalvauksen riski. Kerroinsuhteiden perusteella riski näyttää olevan vähäinen, ja sitä on arvioitava huolellisesti sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden ohella eturauhassyöpöpotilaan hoitoa määritettäessä. GnRH-agonisteja saavia potilaita on tarkkailtava sydän- ja verisuonisairauksiin viittaavien oireiden ja merkkien varalta ja hoidettava kliinisen hoitokäytännön mukaisesti.

Ohimenevä testosteronin kohoaminen: Muiden GnRH-agonistien tapaan leuproreliiniasetaatti aiheuttaa seerumin testosteronin, dihydrotestosteronin ja hapanfosfataasin pitoisuuksien ohimenevää kohoamista ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilailla voi esiintyä oireiden pahenemista tai ilmaantuvia uusia oireita kuten luukipua, neuropatiaa, hematuriaa tai virtsanjohtimen tai virtsarakon suun ahtausta (ks. kohta 4.8). Nämä oireet häviävät yleensä hoidon jatkuessa.

Sopivan antiandrogenin antamista lisäksi tulee harkita, aloittaen 3 päivää ennen leuproreliinihoidon aloittamista ja jatkaen hoidon ensimmäisten 2–3 viikon aikana. Tämän on todettu estävän alussa tapahtuvan testosteronin nousun jälkivaikutuksia.

Kirurgisen kastration jälkeen Eligard 45 mg ei alenna seerumin testosteronipitoisuutta enempää miespuolisilla potilailla.

Luun tiheys: Luun tiheyden alenemista on ilmoitettu lääketieteellisessä kirjallisuudessa miehillä, joille on tehty orkiektomia tai jotka ovat saaneet GnRH-agonistihoidon (ks. kohta 4.8).

Antiandrogenihoito lisää merkittävästi osteoporoosiin liittyvien luumurtumien riskiä. Tästä on vain rajallisesti tietoa. Osteoporoosista johtuvia murtumia tavattiin 5 %:lla potilaista 22 kuukauden farmakologisen androgeenideprivaatiohoidon jälkeen ja 4 %:lla potilaista, joita oli hoidettu 5–10 vuotta. Osteoporoosista johtuvien luumurtumien riski on yleensä suurempi kuin patologisten murtumien riski.

Pitkäaikaisen testosteronivajauksen lisäksi ikääntyminen, tupakointi ja alkoholi, lihavuus ja riittämätön liikunta voivat vaikuttaa osteoporoosin kehittymiseen.

Pituitaarinen apopleksia: Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on harvinaisissa tapauksissa GnRH-agonistien annon jälkeen todettu pituitaarista apopleksiaa (aivolisäkkeen infarktiin liittyvä kliininen oire). Suurin osa näistä tapauksista on todettu 2 viikon aikana ensimmäisestä annoksesta ja jotkut ensimmäisen tunnin aikana. Pituitaarinen apopleksia ilmeni äkillisenä päänsärkynä, oksenteluna, näköhäiriönä, oftalmoplegiana, mielentilan muutoksina ja joskus kardiovaskulaarisena kollapsina. Välitön lääkärinhoito on välttämätöntä.

Hyperglykemia ja diabetes: GnRH-agonistihoidon saavilla miehillä on todettu hyperglykemiaa ja suurentunut diabeteksen kehittymisen riski. Hyperglykemia saattaa ilmetä diabetes mellituksen kehittymisenä tai diabetespotilaiden huonontuneena glukoosikontrollina. GnRH-agonistihoidon saavien potilaiden verensokeria ja/tai glykohemoglobiinia (HbA1C) tulee seurata määrääjain ja hoitaa hyperglykemiaa tai diabetesta koskevien hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Kouristukset: Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on todettu kouristuksia leuproreliiniasetaattia käyttävillä potilailla, joilla on tai ei ole ollut altistavia tekijöitä. Kouristuksia hoidetaan kliinisen hoitokäytännön mukaisesti.

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.

Muita tapahtumia: Virtsanjohtimen ahtausta ja selkäytimen pinnettä, joka voi aiheuttaa paralyysin ja mahdollisesti hengenvaarallisia komplikaatioita, on ilmoitettu GnRH-agonistien käytön yhteydessä. Jos selkäytimen pinnettä tai munuaisten vajaatoiminta kehittyi, nämä komplikaatiot on hoidettava

tavanomaiseen tapaan.

Potilaita, joilla on nikama- ja/tai aivometastaaseja, ja potilaita, joilla on virtsatieahtauma, tulee seurata tarkasti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eligard 45 mg -valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä lääkeinteraktiotutkimuksia.

Leuproreliiniasetaatin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole ilmoituksia.

Koska androgeenideprivaatiohoito saattaa pidentää QT-aikaa, Eligard 45 mg -valmisteen samanaikaista käyttöä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat pidentää QT-aikaa tai jotka voivat aikaansaada kääntyvien kärkien takykardiaa - esim. ryhmän IA (esim. kinidiini, disopyramidi) tai ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi) rytmihäiriölääkkeet, metadoni, moksifloksasiini, psykoosilääkkeet yms. - on arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei oleellinen, sillä Eligard 45 mg on vasta-aiheinen naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Eligard 45 mg -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Hoidon aikana voi haittavaikutuksena tai perussairaudesta johtuen ilmetä väsymystä, heitehuimausta ja näköhäiriöitä, jotka saattavat heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Eligard 45 mg -hoidon yhteydessä tavattavat haittavaikutukset johtuvat lähinnä leuproreliiniasetaatin spesifisestä farmakologisesta vaikutuksesta eli tiettyjen hormonipitoisuuksien nousuista ja laskuista. Yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia ovat kuumat aallot, pahoinvointi, huonovointisuus ja väsymys sekä ohimenevä paikallinen pistoskohdan ärsytys. Lievinä tai kohtalaisina kuumia aaltoja esiintyy n. 58 %:lla potilaista.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittatapahtumia ilmoitettiin Eligard-valmisteen kliinisissä lääketutkimuksissa potilailla, joilla oli pitkälle edennyt eturauhassyöpä. Haittavaikutusten esiintymistiheys luokitellaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1: Eligard-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääketutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset	
<i>Infektiot</i>	
yleinen	nasofaryngiitti
melko harvinainen	virtsatieinfektio, paikallinen ihotulehdus
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	
melko harvinainen	diabeteksen paheneminen
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
melko harvinainen	unihäiriöt, depressio, libidon heikkeneminen
<i>Hermosto</i>	
melko harvinainen	huimaus, päänsärky, hypestesia, unettomuus, maku- ja hajuaistin häiriöt, huimaus
harvinainen	poikkeavat tahattomat liikkeet
tuntematon	idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (pseudotumor cerebri; ks. kohta 4.4)
<i>Sydän</i>	

Taulukko 1: Eligard-valmisteella tehdyissä kliinisissä lääke tutkimuksissa esiintyneet haittavaikutukset	
tuntematon	QT-ajan pidentyminen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
<i>Verisuonisto</i>	
hyvin yleinen	kuumat aallot
melko harvinainen	hypertensio, hypotensio
harvinainen	pyörtyminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinainen	nenän vuotaminen, dyspnea
tuntematon	interstitiaalinen keuhkosairaus
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
yleinen	pahoinvointi, ripuli, maha-suolitulehdus/koliitti
melko harvinainen	ummetus, suun kuivuus, ruoansulatushäiriö, oksentelu
harvinainen	ilmavaivat, röyhtäily
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
hyvin yleinen	ekkymoosit, ihon punoitus
yleinen	kutina, yöhikoilu
melko harvinainen	ihon nihkeys, lisääntynyt hikoilu
harvinainen	alopesia, äkilliset ihoreaktiot
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
yleinen	artralgia, raajakipu, myalgia, jäykkyys, heikkous
melko harvinainen	selkäkipu, lihaskouristukset
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
yleinen	harventunut virtsaaminen, virtsaamisvaikeus, dysuria, nokturia, oliguria
melko harvinainen	virtsarakkospasmi, hematuria, tiheävirtsaisuuden paheneminen, virtsaretentio
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
yleinen	rintojen aristus, kivesatrofia, kiveskipu, infertilitaetti, rintojen liikakasvu, erektiohäiriöt, peniksen koon pieneneminen
melko harvinainen	gynekomastia, impotenssi, kiveshäiriö
harvinainen	kipu rinnoissa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
hyvin yleinen	väsytys, pistoskohdan kirvely, pistoskohdan parestesiat
yleinen	huonovointisuus, pistoskohdan kipu, pistoskohdan mustelmanmuodostus ja pistely
melko harvinainen	pistoskohdan kutina, pistoskohdan kovettuma, letargia, kipu, kuumeilu
harvinainen	injektiokohdan haava
hyvin harvinainen	injektiokohdan kuolio
<i>Veri ja imukudos</i>	
yleinen	hematologiset muutokset, anemia
<i>Tutkimukset</i>	
yleinen	veren kreatiinifosfokinaasin nousu, vuotoajan piteneminen
melko harvinainen	kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut veren triglyseriditaso, protrombiiniajan piteneminen, painon nousu

Muita leuproreliiniasetaattihoidon yhteydessä yleisesti ilmoitettuja haittatapahtumia ovat ääreisosien turvotus, keuhkoembolia, palpitaatiot, myalgia, ihotunnon muutokset, lihasheikkous, vilunväristykset, ihottuma, amnesia ja näköhäiriöt. Lihastrofiaa on havaittu tämän luokan valmisteiden pitkäaikaiskäytössä. Hypofyysiadenooman infarktaatiota on harvoin todettu lyhyt- ja pitkäaikaisen GnRH-agonistikäytön yhteydessä. Harvinaisena on ilmoitettu trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Muutoksia glukoositoleranssissa on raportoitu.

Kouristuksia on raportoitu GnRH-agonistien/analogien annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Eligard 45 mg -injektion jälkeen ilmoitetut paikalliset haittatapahtumat vastaavat tyypillisesti samanlaisten ihon alle pistettävien valmisteiden yhteydessä esiintyviä.

Yleensä nämä ihonalaisen injektion jälkeiset paikalliset haittatapahtumat ovat lieviä ja kestoaltaan lyhyiksi kuvattuja.

Anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita on joskus harvoin raportoitu GnRH-agonistien/analogien annon jälkeen.

Luuntiheyden muutokset

Luuntiheyden pienenemistä on ilmoitettu lääketieteellisessä kirjallisuudessa miehillä, joille on tehty orkiektomia tai joita on hoidettu GnRH-analogeilla. Voidaan odottaa, että pitkäaikaisessa leuproreliinihoidossa voi esiintyä osteoporoosin merkkien lisääntymistä. Osteoporoosista johtuva murtumariski: ks. kohta 4.4.

Taudin merkkien ja oireiden paheneminen

Leuproreliiniasetaattihoito voi aiheuttaa taudin merkkien ja oireiden pahenemista ensimmäisten viikkojen aikana. Jos nikamametastaasit ja/tai virtsatieahtausta tai hematuria pahenevat, voi ilmetä neurologisia oireita kuten alaraajojen heikkoutta ja/tai parestesioita tai virtsatieoireiden pahenemista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista.

Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Eligard 45 mg -valmisteen väärinkäyttö ja tahallinen yliannostus eivät ole todennäköisiä.

Leuproreliiniasetaatin kliinisessä käytössä ei ole todettu väärinkäyttöä tai yliannostuksia.

Yliannostapauksessa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asianmukaista oireenmukaista hoitoa tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet

ATC-koodi: L02A E02

Leuproreliiniasetaatti on luonnollisen gonadotropiinia vapauttavan hormonin (GnRH) synteettinen nonapeptidiagonisti, joka jatkuvasti annettuna estää aivolisäkkeen gonadotropiini tuotantoa ja estää miehen steroidituotantoa kiveksissä. Tämä vaikutus kumoutuu kun lääkitys lopetetaan. Analogi on kuitenkin potentimpi kuin luonnollinen hormoni ja testosteronitasojen palautuminen saattaa vaihdella eri potilaiden välillä.

Leuproreliiniasetaatin anto aiheuttaa aluksi luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkeleja stimuloivan

hormonin (FSH) pitoisuuksien nousun veressä, mikä johtaa gonadosteroidien testosteronin ja dihydrotestosteronin pitoisuuksien ohimenevään kohoamiseen miehillä. Jatkuva leuproreliiniasetaatin anto saa aikaan LH- ja FSH-pitoisuuksien laskun. Miehellä testosteronipitoisuus laskee alle kastroatiotason (≤ 50 ng/dl). Nämä pitoisuuksien alenemiset tapahtuvat 3–4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Keskimääräinen testosteronitaso 6 kuukauden kohdalla on $10.4 (\pm 0.53)$ ng/dl, joka on verrattavissa molemmipuolisen orkiektomian jälkeen mitattavaan tasoon. Kaikki kliiniseen avaintutkimukseen osallistuneet, 45 mg leuproreliinia saaneet potilaat, yhtä lukuun ottamatta saavuttivat kastroatiotason 4 viikossa. Huomattavalla enemmistöllä potilaista mitatut testosteronitasot olivat alle 20 ng/dl, vaikka alhaisista tasoista koituvaa hyötyä ei olekaan vielä vahvistettu. PSA-arvot laskivat 97 %:lla kuuden kuukauden aikana.

Pitkäaikaistutkimukset ovat osoittaneet, että hoidon jatkuessa testosteronipitoisuus pysyy alle kastroatiotason enimmillään seitsemän vuotta, luultavasti loputtomiin.

Kasvainten kokoa ei suoraan mitattu kliinisen tutkimuksen aikana, mutta epäsuora edullinen vaste kasvaimen kokoon todettiin 97 %:lla, joilla PSA-keskiarvo laski Eligard 45 mg -valmistetta käytettäessä.

Satunnaistetussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 970 paikallisesti levinnyttä eturauhassyöpää sairastavaa potilasta - enimmäkseen T2c-T4 ja jonkin verran T1c-T2b potilaita, joilla oli patologinen paikallinen imusolmukesairaus (pathological regional nodal disease) - verrattiin kahden hoidon vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittavassa analyysissä lyhytaikaista hoitoa pitkäaikaishoitoon, jonka yhteydessä annettiin adjuvantti hormonaaliohoito GnRH-agonistilla (triptoreliini tai gosereliini). Potilaista 483:lle annettiin lyhytaikainen androgeenideprivaatiohoito (6 kuukautta) yhdistettynä sädehoitoon, ja 487 potilaalle annettiin pitkäaikaishoitoa (3 vuotta). Viiden vuoden hoidon jälkeen kokonaiskuolleisuus oli lyhytkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä kaikkiaan 19,0 % ja pitkäkestoista hoitoa saaneessa ryhmässä 15,2 %. Havaittu riskisuhte (Hazard ratio) 1,42 (ylempi yksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = 1,79 ja kaksitahoinen 95,71 %:n luottamusväli = 1,09, 1,85, vertailukelpoisuuden (non-inferiority) p-arvo = 0,65) osoittaa, että sädehoidolla ja 6 kuukauden androgeenideprivaatiohoidolla selviytyminen oli heikompaa verrattuna sädehoitoon ja 3 vuoden androgeenideprivaatiohoitoon. Viiden vuoden elossaololuku oli 84,8 % pitkäaikaishoitoa saaneilla ja vastaavasti 81,0 % lyhytaikaishoitoa saaneilla potilailla. Yleinen elämänlaatu, käyttäen QLQ-C30-arvoa, ei eronnut merkittävästi eri ryhmien välillä ($P = 0,37$). Tuloksissa oli hallitsevana potilaspopulaatio, jolla oli paikallisesti levinnyt eturauhassyöpä.

Suuririskisen paikallisen eturauhassyövän indikaatiota koskeva näyttö perustuu sädehoidon ja GnRH-analogien, kuten leuproreliiniasetaatin, yhdistelmästä julkaistuihin tutkimuksiin. Kliiniset tiedot viidestä julkaistusta tutkimuksesta analysoitiin (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 ja D'Amico et al., JAMA, 2004), ja nämä tutkimukset osoittivat sädehoidon yhdistettynä GnRH-analogeihin olevan hyödyllinen. Julkaistuissa tutkimuksissa ei voitu tehdä selvää eroa tutkimusryhmien, paikallisesti edenneen eturauhassyövän ja suuririskisen paikallisen eturauhassyövän indikaatioiden välillä.

Kliiniset tiedot osoittavat, että sädehoito ja 3 vuoden androgeenideprivaatiohoito sädehoidon jälkeen on parempi vaihtoehto kuin sädehoito ja 6 kuukauden androgeenideprivaatiohoito. Lääketieteellisissä ohjeissa suositellaan sädehoitoa saavien T3-T4-potilaiden androgeenideprivaatiohoidon kestoksi 2–3 vuotta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Potilailla, joilla on pitkälle edennyt eturauhassyöpä, keskimääräiset leuproreliinipitoisuudet seerumissa kohoavat ensimmäisestä pistoksesta alkaen 82:een ng/ml:ssä 4,4 tuntia (C_{max}) injektion jälkeen. Jokaista pistosta seuranneen alun nousun jälkeen (tasannevaihe 3–168 päivää kunkin annoksen jälkeen) pitoisuudet seerumissa pysyvät suhteellisen vakioina (0,2–2 ng/ml). Merkkejä kumuloidumisesta jatkuvassa annostelussa ei ole.

Jakautuminen: Laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen leuproreliinin vakaan tilan

jakautumistilavuuden keskiarvo terveillä vapaaehtoisilla miehillä oli 27 litraa. *In vitro* sitoutumisaste ihmisen plasmaproteiineihin oli 43 %–49 %.

Metaboloituminen: Terveillä vapaaehtoisilla miehillä laskimoon annettu 1 mg:n leuproreliiniasetaattibolus osoitti, että systeemisen puhdistuman keskiarvo oli 8,34 l/h, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika noin 3 tuntia kaksitilamallin perusteella.

Erittymistä ei Eligard 45 mg -valmisteella ole tutkittu.

Lääkeaineen metaboliatutkimuksia ei Eligard 45 mg -valmisteella ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa leuproreliiniasetaatilla todettiin molempien sukupuolten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia, jotka olivat tunnettujen farmakologisten ominaisuuksien perusteella odotettavissa. Nämä vaikutukset näyttivät korjautuvan hoidon lopettamisen ja tietyn regeneraatioajan jälkeen. Leuproreliiniasetaatin ei todettu olevan teratogeeninen. Alkiotoksisuutta/kuolleisuutta havaittiin kaneilla. Tämä havainto on leuproreliiniasetaatin lisääntymiselimiin kohdistuvien farmakologisten vaikutusten mukainen.

Karsinogeenisuustutkimuksia tehtiin rotilla ja hiirillä 24 kuukauden ajan. Rotilla havaittiin annoksesta riippuvaa hypofyysiperäisten adenoomien lisääntymistä annostasolla 0,6–4 mg/kg/vrk ihon alle. Tällaista vaikutusta ei havaittu hiirillä. Leuproreliiniasetaatin ja yhden kuukauden hoitoon tarkoitetun Eligard 7,5 mg -valmisteen ei todettu olevan mutageenisia *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Liutin (ruisku A): Poly(DL-laktaattiglykolaatti) (85:15)
N-metyylipyrrolidoni

Kuiva-aine (ruisku B): -

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ruiskussa B oleva leuproreliini on sekoitettava ainoastaan ruiskussa A olevan liuotimen kanssa eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

Kun valmiste on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessaan huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 4 viikon ajan.

Alustan ensimmäisen avaamisen jälkeen on injektiokuiva-aine ja liutin liuosta varten valmistettava heti käyttöön ja annettava potilaalle.

Käytettävä välittömästi käyttöön valmistamisen jälkeen, sillä liuoksen viskositeetti lisääntyy ajan myötä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Valmisteen on oltava huoneenlämpöistä ennen pistämistä. Ota pois jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttöä. Kun valmiste on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää

alkuperäispakkauksessaan huoneenlämmössä (alle 25 °C) enintään 4 viikon ajan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Esiliitetty ruiskujärjestelmä, joka koostuu seuraavista osista:

- yksi syklistä olefiinikopolymeeristä valmistettu esitäytetty ruisku, joka sisältää kuiva-aineen (ruisku B)
- yksi polypropyleenistä valmistettu esitäytetty ruisku, joka sisältää liuottimen (ruisku A)
- liitin, jossa on lukituspainike ruiskuille A ja B.

Ruiskussa A on termoplastisesta kumista valmistettu männänkärki. Ruiskun B männänkärki on klorobutyylikumia.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

- Pakkaus, jossa lämpömuovattu alusta ja steriili 18 G neula pahvikotelossa. Alusta sisältää yhden esiliitetyn ruiskujärjestelmän ja kuivikepussin.
- Monipakkaus, jossa on 2 esiliitettyä ruiskujärjestelmää sisältäviä settejä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

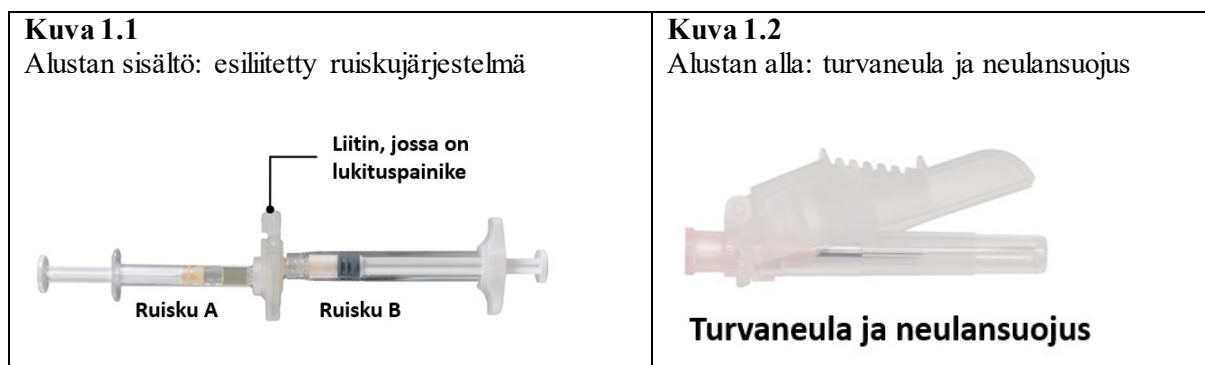
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Anna tuotteen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä ottamalla se pois jääkaapista noin 30 minuuttia ennen käyttöä.

Valmistele potilas injektiota varten ennen valmisteen käyttövalmiiksi saattamista seuraavien ohjeiden mukaan. Jos valmistetta ei ole saatettu käyttövalmiiksi asianmukaista tekniikkaa käyttäen, sitä ei pidä antaa potilaalle, sillä valmisteen kliininen teho saattaa heikentyä, jos käyttövalmiiksi saattamista ei ole tehty oikein.

Vaihe 1

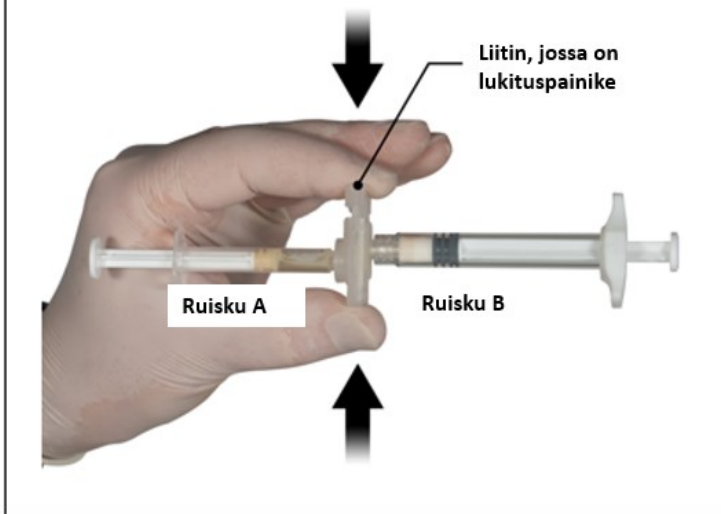
Otaaksesi sisällön pois alustasta avaa alusta puhtaalla pinnalla repimällä folio irti kulmista. Hävitä kuivikepussi. Ota esiliitetty ruiskujärjestelmä (kuva 1.1) alustasta. Avaa turvaneulapakkaus (kuva 1.2) vetämällä suojapaperista. **Huom.** Ruiskujen A ja B ei pidä vielä olla kohdakkain.



Vaihe 2

Ota peukalolla ja etusormella kiinni liittimessä sijaitsevasta lukituspainikkeesta ja paina sitä (kuva 2), kunnes kuulet napsahduksen. Ruiskut asettuvat kohdakkain. Ruiskujärjestelmää ei tarvitse pidellä tietynsuuntaisesti liittimen aktivoimiseksi. Älä taivuta ruiskujärjestelmää (huom. taivuttaminen voi aiheuttaa vuotoja, sillä ruiskut saattavat kiertyä osittain irti).

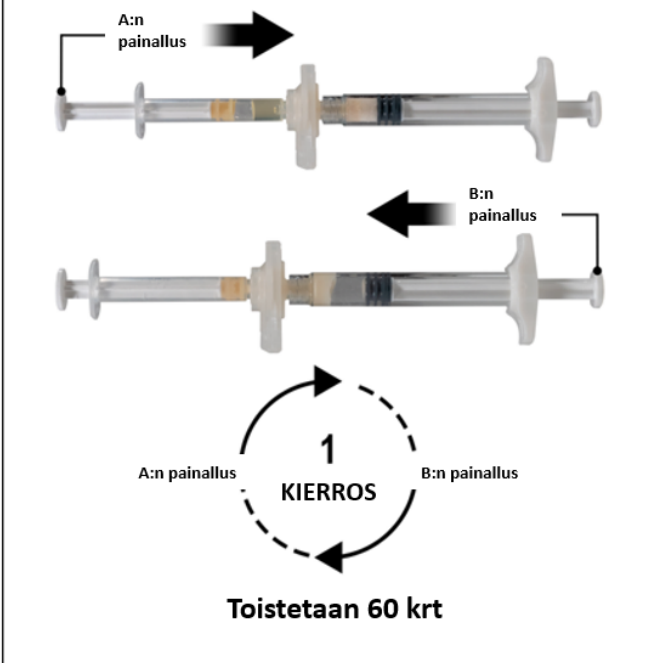
Kuva 2



Vaihe 3

Pitele ruiskuja vaakatasossa ja siirrä ruiskussa A oleva neste ruiskussa B olevaan leuproreliiniasetaatti-kuiva-aineeseen. Sekoita perusteellisesti mutta varovasti siirtämällä valmistetta edestakaisin ruiskusta toiseen 60 kierroksen verran (yksi kierros tarkoittaa ruiskun A männän yhtä painallusta ja ruiskun B männän yhtä painallusta) pitäen ruiskut vaaka-asennossa, jotta saat tasaisen, viskoosisen liuoksen (kuva 3). Älä taivuta ruiskujärjestelmää (huom. taivuttaminen voi aiheuttaa vuotoja, sillä ruiskut saattavat kiertyä osittain irti).

Kuva 3



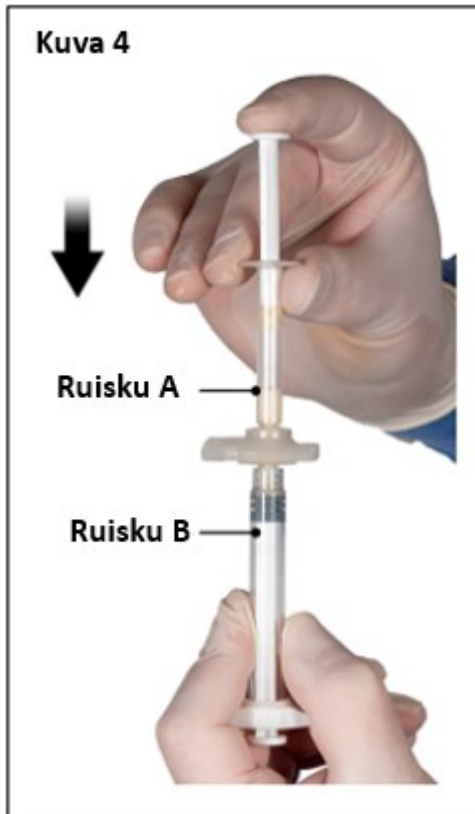
Huolellisen sekoittamisen jälkeen muodostuu viskoosinen, väriltään väritön, valkoinen tai kellertävä liuos (häivähdys valkoisesta kellertävään).

Tärkeää: Ete seuraavaan vaiheeseen välittömästi sekoittamisen jälkeen, sillä valmiin viskositeetti kasvaa ajan myötä. Älä laita sekoitettua valmistetta jääkaappiin.

Huom: Sekoittaminen on tehtävä ohjeiden mukaan. Ravistamalla valmiste EI sekoitu riittävästi.

Vaihe 4

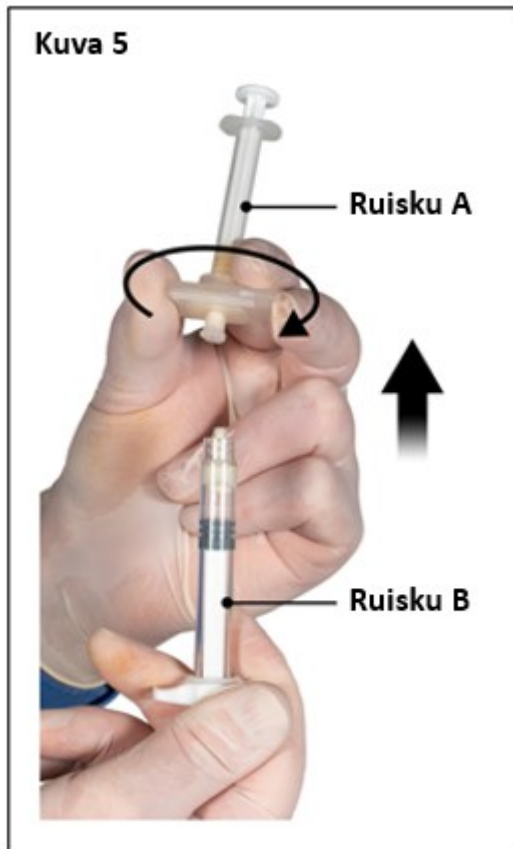
Pidä sekoittamisen jälkeen ruiskut pystyasennossa siten, että ruisku B on alempana. Ruiskujen pitäisi pysyä tiukasti yhdessä. Vedä koko sisältö ruiskuun B (leveä ruisku) painamalla ruiskun A mäntää ja vetämällä kevyesti ruiskun B männästä (kuva 4).



Vaihe 5

Varmista, että ruiskun A mäntä on painettu pohjaan. Pidä kiinni liittimestä ja kierrä se irti ruiskusta B. Ruisku A on edelleen kiinni liittimessä (kuva 5). Varmista, ettei liuosta valu ulos, sillä neula ei tällöin kiinnity kunnolla.

Huom: Valmisteeseen saattaa jäädä yksi iso tai useita pieniä ilmakuplia; tämä on asiaankuuluvaa. **Älä poista ilmakuplia ruiskusta B tässä vaiheessa, sillä valmistetta saattaa joutua hukkaan.**



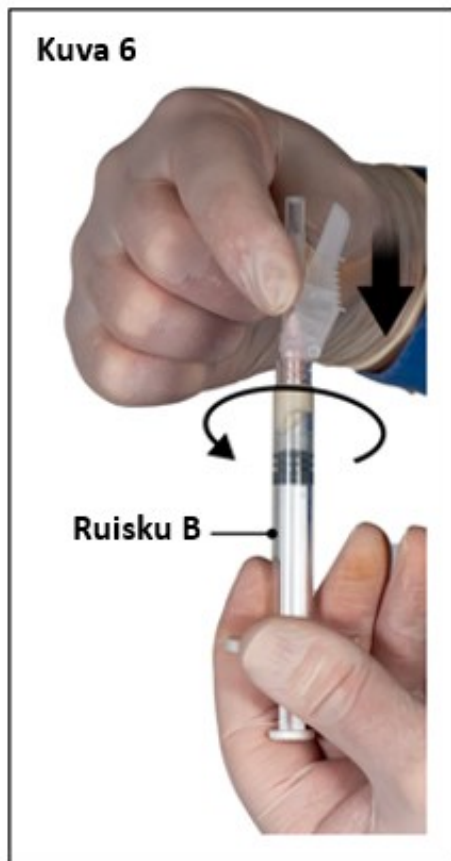
Vaihe 6

- Pidä ruisku B pystyasennossa ja pidä valkoista mäntää vedettynä, jotta liuosta ei joudu hukkaan.
- Kiinnitä turvaneula ruiskuun B pitämällä ruiskua ja kääntämällä neulaa varovasti myötäpäivään noin kolme neljäsosakierrosta, kunnes neula on tukevasti kiinni (kuva 6).

Älä kierrä liian tiukalle, koska neulan kanta voi haljeta, minkä seurauksena liuosta voi vuotaa injektioon aikana. Myös turvasuojus voi vahingoittua, jos neula kierretään kiinni liikaa voimaa käyttäen.

Jos neulan kanta halkeaa, näyttää vaurioituneelta tai vuotaa, valmistetta ei saa käyttää. Vaurioitunutta neulaa ei saa korvata tai vaihtaa, eikä liuosta saa injektoida. Koko valmiste on hävitettävä turvallisesti.

Jos neulan kanta vaurioituu, koko valmiste on vaihdettava uuteen.

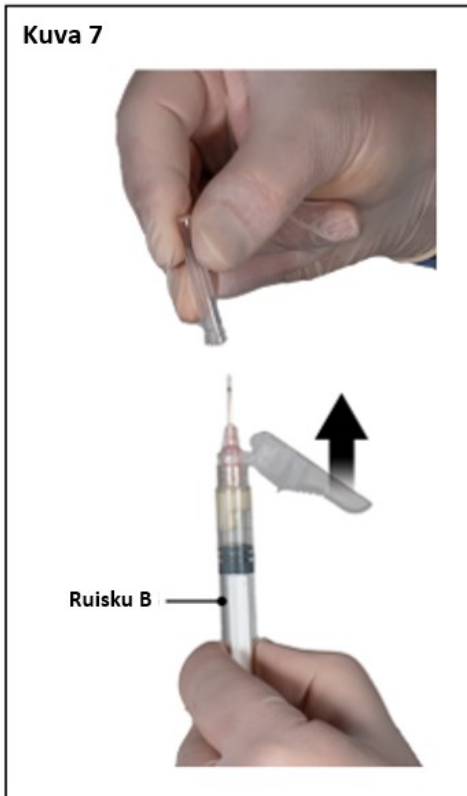


Vaihe 7

Poista neulan turvasuojus ja vedä pois neulansuojus juuri ennen valmisteen antamista (kuva 7).

Tärkeää: Älä koske turvaneulamekanismiin ennen valmisteen antamista. Jos neulan kanta näyttää vaurioituneelta tai vuotaa, valmistetta EI saa käyttää. Vaurioitunutta neulaa EI saa vaihtaa EIKÄ valmistetta pistää. Jos neulan kanta vaurioituu, käytä toista Eligard-settiä.

Kuva 7



Vaihe 8

Ennen valmisteiden antoa poista ruiskussa B mahdollisesti olevat **isot** ilmakuplat. Anna valmiste ihon alle, ja pidä samaan aikaan turvasuojus loitolla neulasta.

Valmisteen anto:

- Valitse vatsan alueelta, pakaran yläosasta tai muualta injektiokohta, jossa on riittävästi ihonalaiskudosta, jossa ei ole liikaa pigmenttiä, kyhmyjä, ihomuutoksia eikä karvoitusta ja jota ei ole äskettäin käytetty injektiokohtana.
- Puhdista injektiokohdan alue desinfiointipyyhkeellä (ei sisälly pakkaukseen).
- Purista peukalolla ja etusormella injektiokohtaa ympäröivä iho poimulle.
- Työnnä hallitsevalla kädelläsi neula nopeasti ihoon 90 asteen kulmassa. Työntösyvyys riippuu ihonalaiskudoksen määrästä ja paksuudesta sekä neulan pituudesta. Kun neula on ihossa, irrota ote ihopoimusta.
- Pistä lääke painamalla mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes ruisku on tyhjä. Varmista ennen neulan pois vetämistä, että ruiskussa B ollut valmiste on annettu kokonaan.
- Vedä neula ihosta nopeasti samassa 90 asteen kulmassa, jossa työnsit neulan ihoon. Paina mäntää vetämisen ajan.

Kuva 8



Vaihe 9

Injektion jälkeen lukitse neulan turvasuojus jommalla kummalla alla esitetystä tavoista.

1. Sulkeminen tasaisella pinnalla

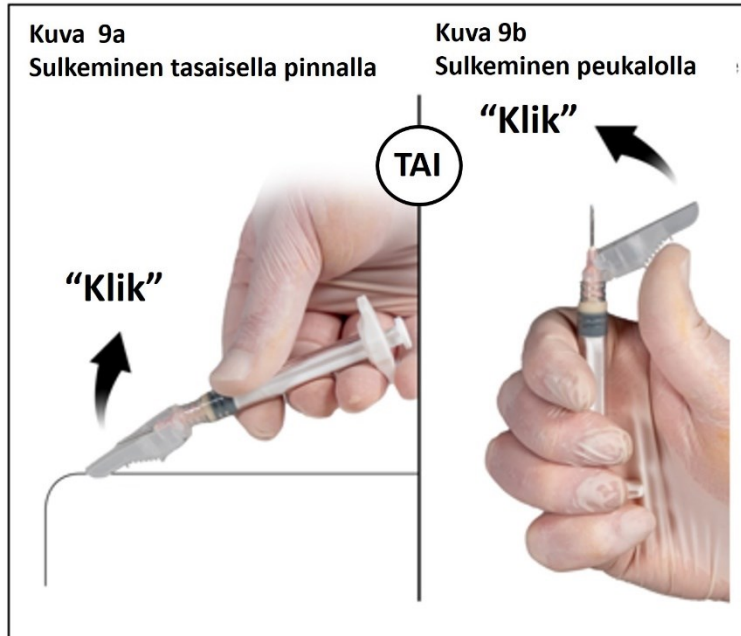
Paina turvasuojusta, vipupuoli alaspäin, tasaista pintaa vasten (kuva 9a) neulan peittämiseksi ja suojuksen lukitsemiseksi.

Varmista lukitus kuuntelemalla ja tunnustelemalla (lukituksesta kuuluu ”klik”). Turvaneula on lukittu, kun neulan kärki on kokonaan peitetty.

2. Sulkeminen peukalolla

Aseta peukalo turvasuojuksen alle (kuva 9b), peitä neulan kärki suojuksella, ja lukitse suojus.

Varmista lukitus kuuntelemalla ja tunnustelemalla (lukituksesta kuuluu ”klik”). Turvaneula on lukittu, kun neulan kärki on kokonaan peitetty.



Kun turvasuojus on lukittu, hävitä neula ja ruisku heti laittamalla ne niille kuuluviin säiliöihin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milano
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23432

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eligard 45 mg pulver och vätska till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta med pulver till injektionsvätska, lösning innehåller 45 mg leuprorelinacetat, vilket motsvarar 41,7 mg leuprorelin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver (spruta B):

Förfylld spruta med vitt till nästan vitt pulver.

Spädningsvätska (spruta A):

Förfylld spruta med klar, färglös till gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eligard 45 mg är indicerat för behandling av hormonberoende prostatacancer i avancerat stadium och för behandling av lokaliserad prostatacancer av högrisktyp, samt lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna män

Eligard 45 mg ska administreras under överinseende av vårdpersonal som har tillräcklig kunskap för att övervaka och värdera behandlingssvaret.

Eligard 45 mg administreras som en enstaka subkutan injektion var sjätte månad. Den injicerade lösningen bildar en fast läkemedelsdepå som kontinuerligt frisätter leuprorelinacetat under en sexmånadersperiod.

Som regel krävs långvarig behandling med Eligard 45 mg mot prostatacancer i avancerat stadium och behandlingen ska inte avbrytas vid remission eller förbättring.

Eligard 45 mg kan användas som neoadjuvant eller adjuvant behandling i kombination med strålbehandling vid lokaliserad prostatacancer av högrisktyp och vid lokalt avancerad prostatacancer.

Behandlingssvaret vid behandling med Eligard 45 mg ska övervakas med kliniska parametrar och genom bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum. Kliniska studier har visat att testosteronnivåerna ökade under behandlingens första 3 dagar hos majoriteten av de patienter som inte genomgått orkidektomi och att de sedan minskade till under nivåerna för medicinsk kastrering inom 3-4 veckor. När kastratnivåerna nåtts, bibehålls de så länge läkemedelsbehandling fortsätter (< 1 %

genombrott av testosteron). Om patientens respons tycks vara suboptimal, bör man fastställa att serumtestosteronnivåerna har nått eller bibehålls på kastratnivåer. Då utebliven effekt kan uppkomma vid felaktig beredning, rekonstituering eller administrering, bör testosteronnivåerna utvärderas i misstänkta eller kända fall av hanteringsfel (se avsnitt 4.4).

Patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som inte är kirurgiskt kastrerade och får en GnRH-agonist, som t.ex. leuprorelin, kan fortsätta behandling med GnRH-agonist även om de är kvalificerade för behandling med androgen-biosynteshämmare eller androgenreceptorhämmare.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Eligard 45 mg för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts (se även avsnitt 4.3).

Särskilda patientgrupper

Inga kliniska studier har utförts hos patienter med vare sig lever- eller njurinsufficiens.

Administreringssätt

Eligard 45 mg bör beredas, rekonstitueras och administreras endast av sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner. Instruktionerna för rekonstituering och administrering måste följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 6.6). Om produkten inte bereds på rätt sätt, bör den inte administreras.

Innehållet i de två förfyllda sterila sprutorna måste blandas omedelbart före administrering av Eligard 45 mg genom subkutan injektion.

Mot bakgrund av djurdata måste oavsiktlig intraarteriell respektive intravenös injektion nogga undvikas.

Liksom för andra läkemedel som administreras genom subkutan injektion, ska injektionsstället varieras med jämna mellanrum.

4.3 Kontraindikationer

Eligard 45 mg är kontraindicerat hos kvinnor och hos pediatrika patienter.

Överkänslighet mot leuprorelinacetat, mot andra GnRH-agonister eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare genomgången orkidektomi (liksom för andra GnRH-agonister leder Eligard 45 mg inte till ytterligare minskning av serumtestosteron vid kirurgisk kastrering).

Som enda behandling hos prostatacancerpatienter med ryggmärgskompression eller tecken på spinala metastaser (se även avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Korrekt rekonstituering: Fall av felaktig hantering, vilket kan inträffa under alla steg i beredningsprocessen och skulle kunna leda till utebliven effekt, har rapporterats. Instruktionerna för rekonstituering och administrering måste följas noggrant (se avsnitt 6.6). Vid misstänkta eller kända fall av hanteringsfel ska patienten övervakas på lämpligt sätt (se avsnitt 4.2).

Androgen deprivationsterapi 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 förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Eligard 45 mg påbörjas.

Hjärt-och kärlsjukdomar: Ökad risk för att utveckla hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd och stroke har rapporterats i samband med användning av GnRH-agonister hos män. Risken verkar låg baserat på rapporter om relativ risk och bör utvärderas noggrant tillsammans med kardiovaskulära riskfaktorer vid fastställande av behandling av patienter med prostatacancer. Patienter som får GnRH-agonister bör övervakas för symtom och tecken som tyder på kardiovaskulära sjukdomar och ska behandlas enligt gällande behandlingsriktlinjer.

Övergående testosteron påslag: Leuprorelinacetat orsakar, liksom andra GnRH-agonister, en övergående ökning av serumkoncentrationerna av testosteron, dihydrotestosteron och sur fosfat under den första behandlingsveckan. Patienter kan uppleva försämring av symtom eller debut av nya symtom, inklusive skelettsmärta, neuropati, hematuri eller obstruktion av urinledarens- eller blåsans utgång (se avsnitt 4.8). Dessa symtom försvinner vanligtvis vid fortsatt behandling.

Tilläggsadministrering av en lämplig antiandrogen bör övervägas med början 3 dagar före leuprorelinterapi och fortsätta under de första 2–3 behandlingsveckorna. Detta har rapporterats förhindra efterverkningar av den inledande förhöjningen av serumtestosteron.

Eligard 45 mg sänker inte serumnivåerna av testosteron ytterligare hos manliga patienter som genomgått kirurgisk kastrering.

Bentäthet: Minskad bentäthet har rapporterats i den medicinska litteraturen hos män som har genomgått orkidektomi eller som har behandlats med GnRH-agonister (se avsnitt 4.8).

Antiandrogen terapi ökar risken för frakturer på grund av osteoporos avsevärt, men data är begränsade. Frakturer på grund av osteoporos observerades hos 5 % av patienterna efter 22 månaders farmakologisk androgenblockad och hos 4 % av patienterna efter 5 till 10 års behandling. Risken för frakturer på grund av osteoporos är i allmänhet högre än risken för patologiska frakturer. Förutom långvarig testosteronbrist kan hög ålder, rökning och alkoholkonsumtion, fetma och otillräcklig motion påverka utvecklingen av osteoporos.

Hypofysapoplexi: Efter marknadsföring har sällsynta fall av hypofysapoplexi (ett kliniskt syndrom sekundärt till hypofysinfarkt) rapporterats efter administrering av GnRH-agonister. Majoriteten av dessa fall inträffade inom 2 veckor efter den första dosen, i något fall inom den första timmen. I dessa fall var tecknen på hypofysapoplexi plötslig huvudvärk, kräkningar, synförändringar, oftalmoplegi, förändrad mental status och ibland kardiovaskulär kollaps. Omedelbar medicinsk tillsyn krävs.

Hyperglykemi och diabetes: Hyperglykemi och en ökad risk att utveckla diabetes har rapporterats hos män som får GnRH-agonister. Hyperglykemi kan tyda på utveckling av diabetes mellitus eller försämring av glykemisk kontroll hos patienter med diabetes. Kontrollera blodglukos och/eller glykosylerat hemoglobin (HbA1c) regelbundet hos patienter som får GnRH-agonister och behandla dem enligt gällande riktlinjer för behandling av hyperglykemi eller diabetes.

Kramper: Efter marknadsföring har det observerats kramper hos patienter som behandlas med leuprorelinacetat med eller utan predisponerande faktorer. Kramper ska hanteras enligt gällande klinisk praxis.

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.

Övriga händelser: Fall av urinvägsobstruktion och ryggmärgskompression, som kan bidra till förlamning med eller utan fatala komplikationer, har rapporterats med GnRH-agonister. Om ryggmärgskompression eller nedsatt njurfunktion utvecklas, ska standardbehandling av dessa komplikationer inledas.

Patienter med vertebral- och/eller hjärnmetastaser samt patienter med urinvägsobstruktion ska övervakas noggrant under de första behandlingsveckorna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga studier av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedel har genomförts med Eligard 45 mg. Det finns inga tillgängliga rapporter angående interaktioner av leuprorelinacetat med andra läkemedelsprodukter.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Eligard 45 mg med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant eftersom Eligard 45 mg är kontraindicerat hos kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det har inte genomförts några studier av Eligard 45 mg:s effekter på förmågan att köra fordon och använda maskiner.

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämrats på grund av trötthet, yrsel och synrubbingar, som är möjliga biverkningar av behandlingen eller som kan bero på den underliggande sjukdomen.

4.8 Biverkningar

De biverkningar som iakttagits med Eligard 45 mg beror huvudsakligen på den specifika farmakologiska verkningsmekanismen hos leuprorelinacetat, nämligen ökning och minskningar av vissa hormonnivåer. De vanligaste rapporterade biverkningarna är värmevallningar, illamående, sjukdomskänsla och trötthet samt övergående lokal irritation vid injektionsstället. Lindriga till måttliga värmevallningar förekommer hos omkring 58 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar rapporterades under kliniska studier med Eligard hos patienter med framskriden prostatacancer. Biverkningarnas frekvens klassificeras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar i kliniska studier med Eligard	
<i>Infektioner och infestationer</i>	
vanliga	nasofaryngit
mindre vanliga	urinvägsinfektion, lokal hudinfektion
<i>Metabolism och nutrition</i>	
mindre vanliga	förrädd diabetes mellitus
<i>Psykiska störningar</i>	
mindre vanliga	onormala drömmar, depression, minskat libido
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, hypestesi, sömnlöshet, rubbing av smaksinne och luktsinne, vertigo
sällsynta	onormala ofrivilliga rörelser
ingen känd frekvens	idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
<i>Hjärtat</i>	
ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Tabell 1: Biverkningar i kliniska studier med Eligard	
<i>Blodkärl</i>	
mycket vanliga	värmevallningar
mindre vanliga	hypertoni, hypotoni
sällsynta	svimning
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
mindre vanliga	rinorré, dyspné
ingen känd frekvens	interstitiell lungsjukdom
<i>Magtarmkanalen</i>	
vanliga	illamående, diarré, gastroenterit/kolit
mindre vanliga	konstipation, muntorrhet, dyspepsi, kräkning
sällsynta	flatulens, rapning
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	ekkymoser, erytem
vanliga	klåda, nattliga svettningar
mindre vanliga	klibbighet, ökad svettning
sällsynta	alopeci, hudutslag
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	
vanliga	ledvärk, värk i extremiteter, myalgi, stelhet, svaghet
mindre vanliga	ryggsmärta, muskelkramp
<i>Njurar och urinvägar</i>	
vanliga	infrekvent urintömning, miktionssvårighet, dysuri, nykturi, oliguri
mindre vanliga	blåskrämp, hematuri, förvärrad frekvent urintömning, urinretention
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	
vanliga	ömna bröst, testikelatrofi, smärta i testiklarna, infertilitet, brösthypertrofi, erektil dysfunktion, minskad penisstorlek
mindre vanliga	gynekomasti, impotens, testikelrubbing
sällsynta	bröstsmärta
<i>Allmänna symtom och/eller fynd vid administreringsstället</i>	
mycket vanliga	trötthet, sveda vid injektionsstället, parestesi vid injektionsstället
vanliga	sjukdomskänsla, smärta vid injektionsstället, blåmärke och stickningar vid injektionsstället
mindre vanliga	klåda vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället, letargi, smärta, feber
sällsynta	sår vid injektionsstället
mycket sällsynta	nekros vid injektionsstället
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
vanliga	hematologiska förändringar, anemi
<i>Undersökningar</i>	
vanliga	ökad blodkreatininfosfokinas, förlängd koagulationstid
mindre vanliga	ökad alaninaminotransferas, ökade blodtriglycerider, förlängd protrombintid, viktökning

Andra biverkningar som har rapporterats att allmänt förekomma vid behandling med leuprorelinacetat inbegriper perifert ödem, lungemboli, hjärtklappning, myalgi, känseländringar i huden, muskelsvaghet, rysningar, utslag, amnesi och synrubbingar. Muskelatrofi har observerats vid långtidsanvändning av produkter i denna läkemedelsklass. Infarcering av befintlig hypofysapoplexi

har rapporterats i sällsynta fall efter tillförsel av såväl kort- som långverkande GnRH-agonister. Det har förekommit sällsynta rapporter om trombocytopeni och leukopeni. Förändrad glukostolerans har rapporterats.

Kramper har rapporterats efter administrering med GnRH-agonist/analog (se avsnitt 4.4).

Lokala biverkningar som rapporterats efter injektion med Eligard 45 mg är sådana som ofta förknippas med liknande subkutant injicerade produkter.

I allmänhet är dessa lokala biverkningar efter subkutan injektion lindriga och beskrivs ha kort varaktighet.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har rapporterats i sällsynta fall efter administrering med GnRH-agonist/analog.

Ändringar i bentäthet

Minskad bentäthet har rapporterats i den medicinska litteraturen hos män som har genomgått orkidektomi eller som har behandlats med en GnRH-analog. Det kan förväntas att långvarig behandling med leuprorelin kan leda till ökade tecken på osteoporos. Den ökade risken för frakturer på grund av osteoporos, se avsnitt 4.4.

Försämring av sjukdomstecken och -symtom

Behandling med leuprorelinacetat kan göra att sjukdomstecken och -symtomen förvärras under de första veckorna. Om tillstånd såsom vertebralmetastaser och/eller urinvägsobstruktion eller hematuri försvåras, kan neurologiska problem uppstå såsom svaghet och/eller parestesi i de nedre extremiteterna eller förvärrade urinvägssymtom.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Eligard 45 mg har inte missbrukspotential och avsiktlig överdosering anses som osannolik. Det finns inga rapporter om missbruk eller överdosering vid klinisk användning av leuprorelinacetat. I händelse av en överdos ska patienten övervakas och lämplig symptomatisk behandling ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: gonadotropinfrisättande hormonanaloger
ATC-kod: L02A E02

Leuprorelinacetat är en syntetisk nonapeptidagonist till naturligt förekommande gonadotropinfrisättande hormon (GnRH), som vid kontinuerlig tillförsel hämmar hypofysens utsöndring av gonadotropin och undertrycker steroidgenes i testiklarna hos män. Denna effekt är reversibel när läkemedelsterapin upphör. Analogon är mer potent än det naturliga hormonet och tiden det tar för att normalisera testosteronhalten kan variera mellan patienter.

Administrering av leuprorelinacetat resulterar inledningsvis i ökade nivåer av cirkulerande luteiniseringshormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) i blodet, vilket leder till en övergående ökning av gonadsteroidnivåerna, testosteron och dihydrotestosteron, hos män. Kontinuerlig administrering av leuprorelinacetat leder till minskade nivåer av LH och FSH. Hos män sjunker testosteronnivån till under kastratnivån (≤ 50 ng/dl). Dessa minskningar inträffar inom 3-4 veckor efter att behandlingen inletts. Genomsnittliga testosteronnivåer efter 6 månader är $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, vilket är jämförbart med nivåerna efter bilateral orkidektomi. Samtliga patienter förutom en i den pivotala kliniska studien nådde kastratnivåer efter 4 veckor efter att ha fått en fulldos 45 mg leuprorelin. Hos de allra flesta patienterna var de iaktagna testosteronnivåerna under 20 ng/dl, men det fulla värdet av dessa låga nivåer har ännu inte fastställts. PSA-nivåerna sjönk med 97 % under sex månader.

Långtidsstudier har visat att vid fortsatt terapi bibehålls testosteron under kastratnivå i upp till sju år och förmodligen på obestämd tid.

Tumörstorleken mättes inte direkt under det kliniska försöksprogrammet med Eligard 45 mg, men ett indirekt fördelaktigt tumörsvår visades genom en 97-procentig reduktion av genomsnittligt PSA.

I en fas III randomiserad klinisk studie inkluderades 970 patienter med lokalt avancerad prostatacancer (främst T2c-T4 och några T1c-T2b patienter med patologisk regional nodal sjukdom) varav 483 fick korttids androgensuppression (6 månader) i kombination med strålbehandling och 487 fick långtidsbehandling (3 år), användes en non-inferiority-analys för jämförelse av korttidsbehandlingen med långtidsbehandlingen och samtidig adjuvant hormonell behandling med GnRH-agonist (triptorelin eller goserelin). Den 5-åriga totala mortaliteten var 19,0 % respektive 15,2 % i korttids- respektive långtidsgrupperna. Den observerade Hazard Ratio på 1,42 med ett övre ensidigt 95,71 % konfidensintervall av 1,79 eller tvärsidigt 95,71 % CI 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ för non inferiority), visar att kombinationen av strålbehandling plus 6 månaders androgendeprivationsterapi ger sämre överlevnad jämfört med strålbehandling plus 3 års androgendeprivationsterapi. Total överlevnad efter 5 års långtidsbehandling respektive korttidsbehandling visar 84,8 % överlevnad respektive 81,0 %. Total livskvalitet vid användning av QLQ-C30 skilde sig inte signifikant mellan de två grupperna ($P = 0,37$). Resultaten domineras av patientpopulationen med lokalt avancerad prostatacancer.

Bevis för indikationen lokaliserad prostatacancer av högrisktyp är baserat på publicerade studier med strålbehandling i kombination med GnRH-analoger, inklusive leuprorelinacetat. Analyser av kliniska data från fem publicerade studier (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, och D'Amico et al., JAMA, 2004), visar samtliga på fördel för kombinationen GnRH-analog med strålbehandling. Tydlig differentiering av respektive studiepopulation för indikationerna lokalt avancerad prostatacancer och lokaliserad prostatacancer av högrisktyp var inte möjlig i de publicerade studierna.

Kliniska data har visat att strålbehandling följt av 3 års androgendeprivationsterapi är att föredra framför strålbehandling följt av 6 månaders androgendeprivationsterapi.

Den rekommenderade androgendeprivationsterapin i medicinska riktlinjer för T3-T4 patienter som får strålbehandling är 2-3 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Hos patienter med prostatacancer i avancerat stadium stiger de genomsnittliga leuprorelinkoncentrationerna i serum efter den första injektionen till 82 ng/ml 4,4 timmar (C_{max}) efter injektion. Efter den initiala ökningen som följer varje injektion (en plåtafas från 3 till 168 dagar efter varje dos), är nivåerna i serum relativt konstanta (0,2–2 ng/ml). Det finns inga belägg för ackumulering vid upprepad dosering.

Distribution: Den genomsnittliga distributionsvolymen av leuprorelin vid steady-state efter intravenös bolusadministrering till friska frivilliga män var 27 liter. *In vitro*-bindning till humana plasmaproteiner varierade mellan 43 % och 49 %.

Eliminering: Hos friska frivilliga män resulterade intravenös bolusadministrering av 1 mg leuprorelinacetat i ett genomsnittligt systemiskt clearance på 8,34 l/timme och en terminal elimineringshalveringstid på omkring 3 timmar, baserat på en två-kompartimentmodell.

Inga exkretionsstudier har genomförts med Eligard 45 mg.

Inga metabolismstudier har genomförts med Eligard 45 mg.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier med leuprorelinacetat visade effekter på reproduktionssystemet hos båda könen, vilket förväntades utifrån de kända farmakologiska egenskaperna. Dessa effekter visades vara reversibla vid avslutad behandling och efter en lämplig regenereringstid. Leuprorelinacetat visade inte teratogenicitet. Embryotoxicitet/-dödlighet iaktogs hos kanin, vilket överensstämmer med leuprorelins farmakologiska effekter på reproduktionssystemet.

Karcinogenicitetsstudier utfördes på råtta och mus under 24 månader. Hos råtta sågs en dosrelaterad ökning av hypofysapoplexi efter subkutan administrering av doser på 0,6 till 4 mg/kg/dag. Inga sådana effekter observerades hos mus.

Leuprorelinacetat och den besläktade enmånadsprodukten Eligard 7,5 mg var inte mutagena i en serie *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Spädningsvätska (spruta A): DL-laktid-glukolid-sampolymer (85:15)
N-metylpyrrolidon

Pulver (spruta B): -

6.2 Inkompatibiliteter

Leuprorelin i spruta B får endast blandas med spädningsvätskan i spruta A och får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

När produkten har tagits ur kylskåpet, kan den förvaras i originalförpackningen i rumstemperatur (under 25 °C) i upp till 4 veckor.

När brickförpackningen har öppnats första gången måste pulvret och spädningsvätskan omedelbart blandas och ges till patienten.

Efter beredning ska lösningen användas omedelbart då viskositeten ökar med tiden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Produkten ska uppnå rumstemperatur före injektion. Ta ut ur kylan cirka 30 minuter före användning.

När produkten har tagits ur kylan kan den förvaras i originalförpackningen vid rumstemperatur (under 25 °C) i upp till 4 veckor.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ett förkopplat sprutsystem innehållande:

- en förfylld spruta av cyklisk olefinsampolymer innehållande pulver (spruta B)
- en förfylld spruta av polypropen innehållande spädningsvätska (spruta A)
- en konnektor med låsknapp för spruta A och B.

Spruta A har en kolvspets av termoplastiskt gummi. Kolvproppen på spruta B är tillverkad av klorbutylgummi.

Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- En sats bestående av en förpressad bricka och en steril 18-gauge kanyl i en pappkartong. Brickan innehåller ett förkopplat sprutsystem och en torkmedelpåse.
- En multiförpackning innehållande satser om 2 förkopplade sprutsystem.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

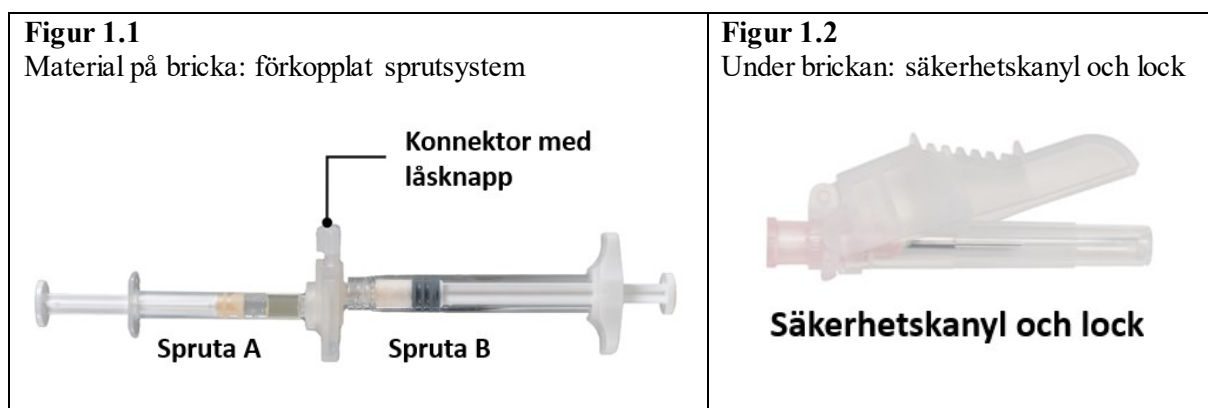
6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Låt produkten få rumstemperatur genom att ta den ut ur kylen cirka 30 minuter innan användning.

Förbered först patienten för injektionen. Förbered därefter produkten enligt instruktionerna nedan. Om produkten inte bereds på rätt sätt, bör den inte administreras då utebliven klinisk effekt kan uppstå vid felaktig beredning av produkten.

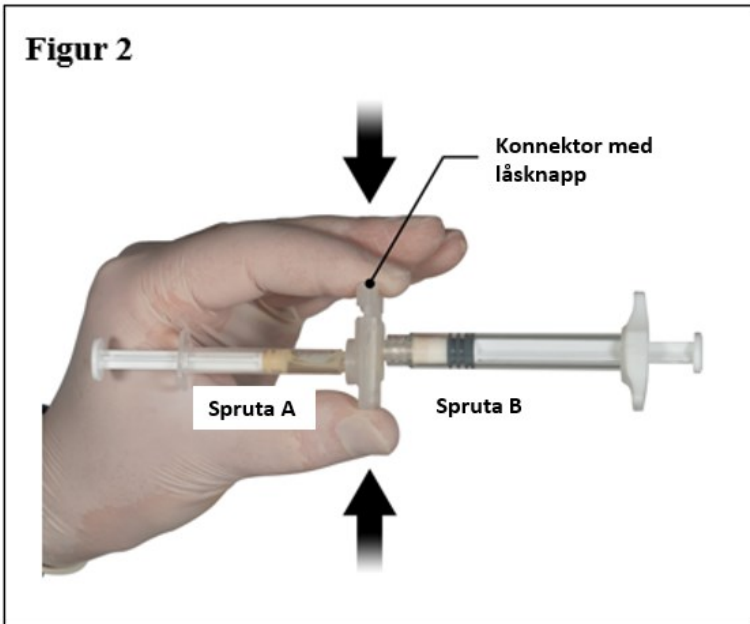
Steg 1

Öppna brickan på en ren yta genom att riva av folien från hörnen för att ta ut innehållet. Kassera torkmedelpåsen. Ta bort det förkopplade sprutsystemet (figur 1.1) från brickan. Öppna förpackningen med säkerhetskanylen (figur 1.2) genom att dra av pappersfliken. **Notera:** spruta A och spruta B ska ännu inte placeras mot varandra.



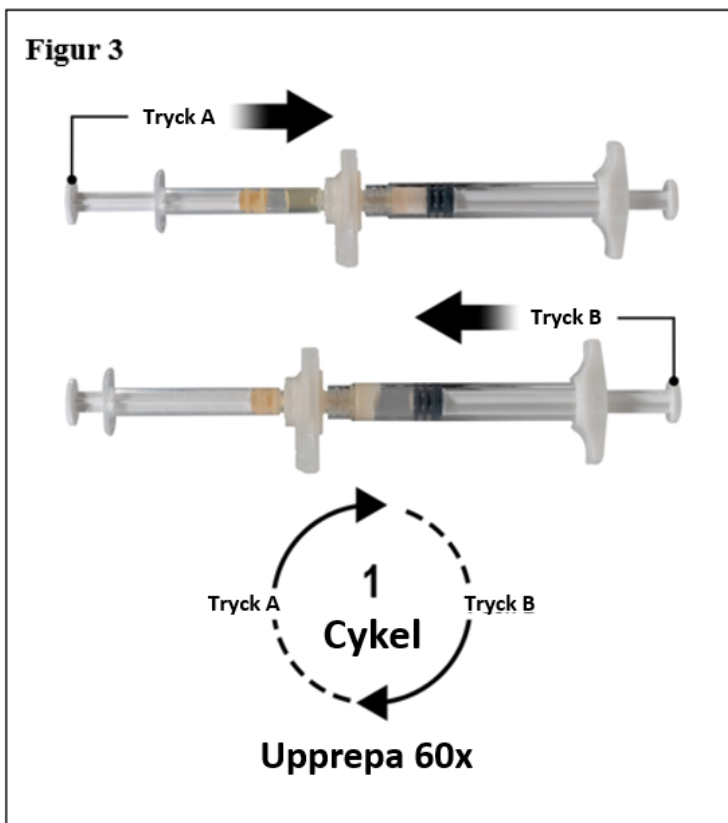
Steg 2

Ta tag i låsknappen på konnektorn med ditt finger och tumme och tryck (figur 2) tills du hör ett klickljud. De två sprutorna kommer vara mot varandra. Ingen speciell montering av sprutsystemet krävs för att aktivera konnektorn. Böj inte sprutsystemet (observera att detta kan orsaka läckage eftersom du delvis kan skruva isär sprutorna).



Steg 3

Håll sprutorna i en horisontell position, överför vätskeinnhållet från spruta A till leuprorelinacetat pulvret i spruta B. Blanda produkten nogga i 60 cykler genom att försiktigt trycka innehållet i båda sprutorna fram och tillbaka mellan båda sprutorna (en cykel är ett tryck på kolven för spruta A och ett tryck på kolven för spruta B) i ett horisontellt läge för att erhålla en homogen, viskös lösning (figur 3). Böj inte sprutsystemet (notera att detta kan orsaka läckage eftersom du delvis kan skruva isär sprutorna).



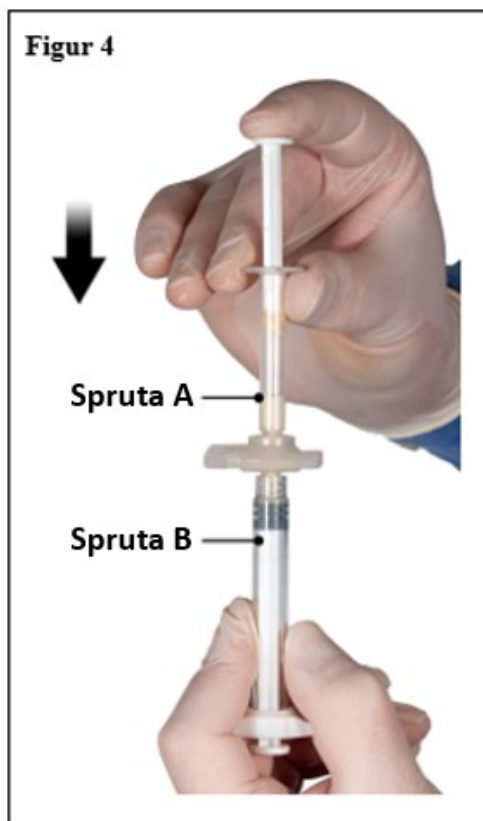
Den viskösa lösningen kommer att ha en färg från färglös till vit till svagt gul (vilket kan innefatta nyanser av vitt till svagt gult) när den har blandats ordentligt.

Viktigt: Efter blandning, fortsätt omedelbart med nästa steg eftersom produkten blir mer trögflytande med tiden. Kylförvara inte den blandade produkten.

Observera: Produkten måste blandas enligt beskrivningen; skakning KOMMER INTE att ge en fullgod blandning av produkten.

Steg 4

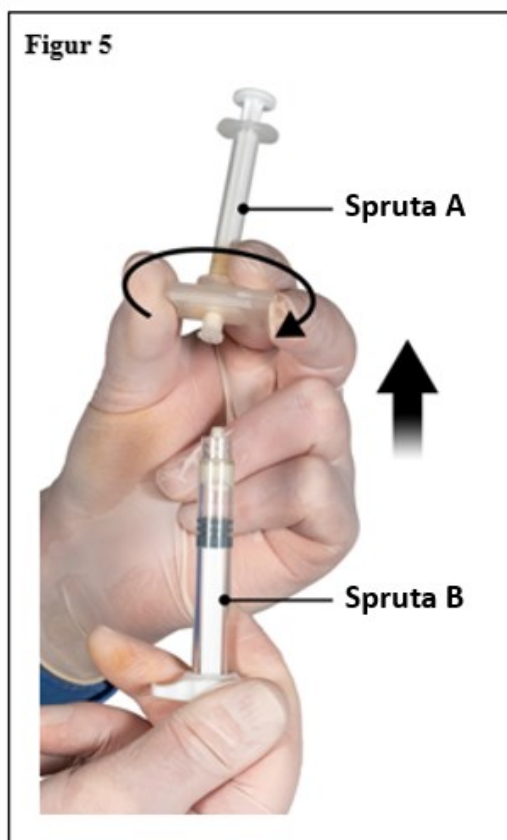
Efter att ha blandat, håll sprutorna lodrätt med spruta B underst. Sprutorna ska vara säkert ihopkopplade. Dra ner all blandad produkt i spruta B (bred spruta) genom att trycka ner kolven i spruta A och lätt dra tillbaks kolven i spruta B (figur 4).



Steg 5

Medan kolven på spruta A hålls fortsatt nedtryckt, håll konnektorn och skruva loss den från spruta B. Spruta A kommer fortsätta vara ansluten till konnektorn (figur 5). Se till att ingen produkt läcker ut eftersom kanylen i sådana fall inte kommer att fästa säkert när den sätts på.

Observera: en stor eller några små luftbubblor kan finnas kvar i beredningen; detta är acceptabelt. **Tryck inte ut luftbubblorna från spruta B i detta skede eftersom produkt kan förloras.**



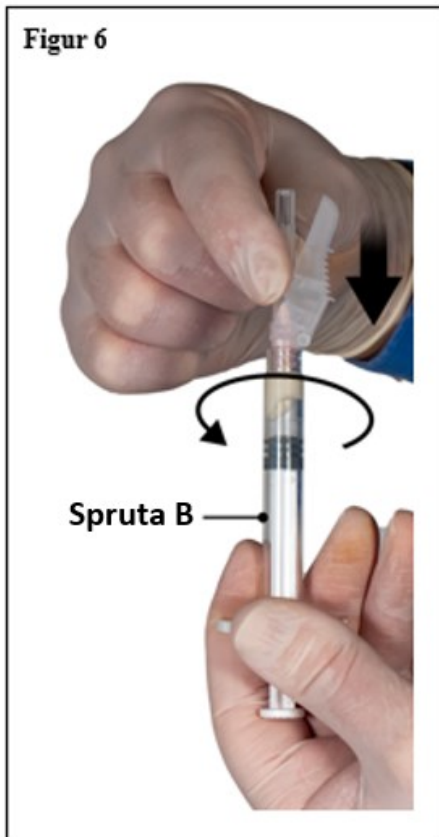
Steg 6

- Håll spruta B upprätt och håll tillbaka den vita kolven så att produkten inte rinner ut.
- Fäst säkerhetskanylen på spruta B genom att hålla i sprutan och vrida kanylen försiktigt medurs cirka trekvarts varv tills kanylen sitter fast (figur 6).

Skriva inte för hårt eftersom detta kan orsaka sprickor i kanylfattningen och därmed resultera i att produkten läcker ut under injektion. Säkerhetsskyddet kan skadas om nålen skruvas på med för mycket kraft.

Om kanylfattningen skulle spricka, verka skadad eller läcka ska produkten inte användas. Den skadade kanylen ska inte bytas ut och produkten ska inte injiceras. Hela produkten ska kasseras på ett säkert sätt.

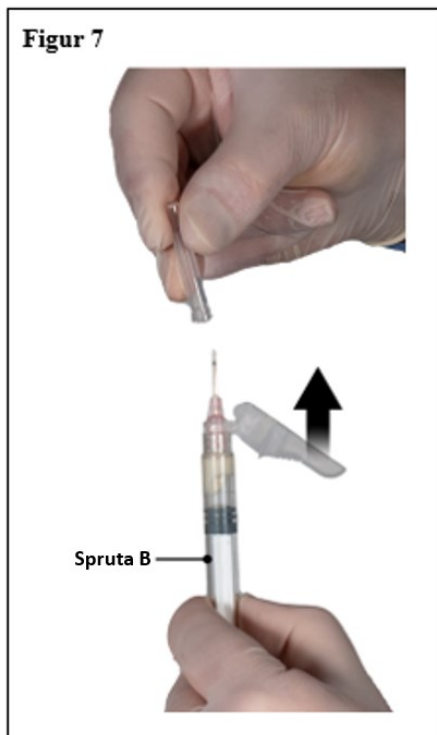
Om det uppstår skador på kanylfattningen ska en ny produkt användas.



Steg 7

Dra säkerhetshöljet ifrån kanylen och dra av kanylens skydd omedelbart före administrering (figur 7).

Viktigt: Aktivera inte säkerhetskanylens mekanism före administrering. Om kanylfattningen verkar vara skadad, eller läcka, ska produkten INTE användas. Den skadade kanylen ska INTE ersättas och produkten ska INTE injiceras. Vid skada på kanylfattningen, använd ett annat ELIGARD kit.



Steg 8

Tryck ut alla **stora** luftbubblor från spruta B före administrering. Administrera produkten subkutant och håll samtidigt säkerhetshöljet ifrån kanylen.

Administreringssätt:

- Välj ett injektionsställe på buken, övre delen av sätesregionen, eller annat ställe med tillräckligt mycket subkutanvävnad som inte har för mycket pigment, knölar, hudförändringar eller hår och som inte nyligen använts.
- Rengör injektionsstället med en alkoholsvabb (ej inkluderad).
- Ta tag i och samla huden omkring injektionsstället genom att använda tumme och pekfinger.
- Använd din dominanta hand, injicera nålen snabbt i en 90 graders vinkel mot huden. Penetrationsdjupet kommer bero på mängden och fylligheten av den subkutana vävnaden och längden av nålen. Efter att nålen injicerats, släpp huden.
- Injicera läkemedlet genom att använda ett långsamt och stadigt tryck nedåt mot kolven tills sprutan är tom. Vänligen säkerställ att all mängd produkt i spruta B har injicerats innan sprutan avlägsnas.
- Dra ut kanylen snabbt i samma 90 graders vinkel som används för injektion medan trycket på kolven bibehålls.

Figur 8



Steg 9

Efter injektion, lås kanylens hölje genom att använda någon av metoderna för aktivering nedan.

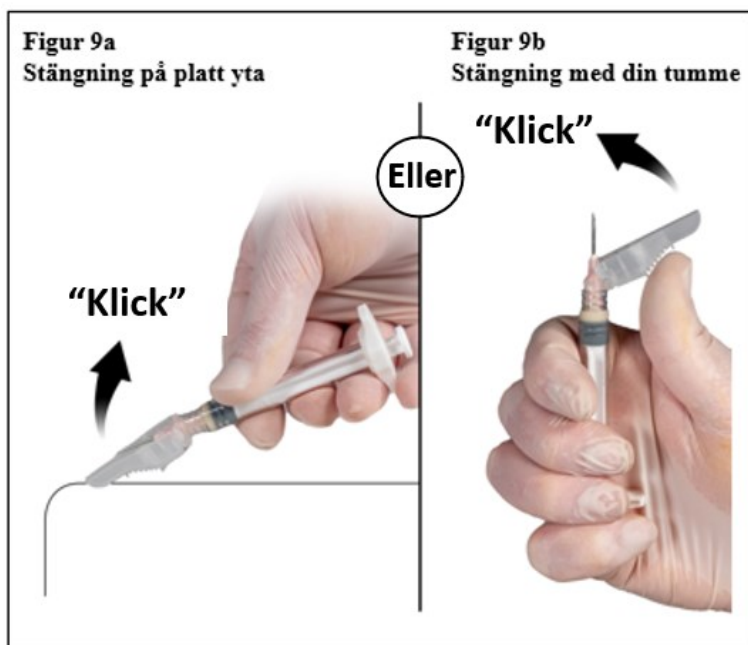
1. Stängning mot en plan yta

Tryck säkerhetshöljet med spaken nedåt mot en plan yta (figur 9a) för att täcka kanylen och låsa höljet.

Säkerställ det låsta läget genom ett hörbart och distinkt ”klick”. Låst läge kommer att fullständigt täcka nålspetsen.

2. Stängning med tummen

Placera tummen på säkerhetshöljet (figur 9b), täck nålspetsen och lås höljet. Säkerställ det låsta läget genom ett hörbart och distinkt ”klick”. Låst läge kommer att fullständigt täcka nålspetsen.



Då säkerhetshöljet är låst, kassera genast kanylen och sprutan i en godkänd avfallsbehållare.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Milano
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23432

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 september 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 20 december 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.10.2022