VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Procren Depot PDS 3,75 mg, 11,25 mg ja 30 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Leuproreliiniasetaatti 3,75 mg, 11,25 mg tai 30 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, suspensiota varten, esitäytetty ruisku.
Valmisteen kuvaus: valkoinen jauhe, liuotin: kirkas, väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Miehet 3,75 mg, 11,25 mg ja 30 mg: Pitkälle edennyt eturauhassyöpä, kun orkiektomia ei ole indikoitu.
Naiset 3,75 mg ja 11,25 mg: Vaikean endometrioosin hoito. Rintasyövän hoito pre- ja perimenopausaalisilla naisilla, joilla hormonihoito on indikoitu. 3,75 mg: Kohdun myoomien pienentäminen (leiomyomata uteri).
Lapset 3,75 mg ja 11,25 mg: Ennenaikaisen keskushermostoperäisen puberteetin hoito (alle 9-vuotiaat tytöt, alle 10-vuotiaat pojat)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Eturauhassyöpä: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg subkutaanisesti 4 viikon välein, 11,25 mg 12 viikon välein tai 30 mg 6 kuukauden välein. Hoitoa ei pidä keskeyttää remission tai hoitovasteen paranemisen myötä.

Potilailla, joiden eturauhassyöpää hoidetaan GnRH-analogeilla, hoitoa jatketaan yleensä kastraatioresistentin eturauhassyövän kehittyessä ja viitaten asianmukaisiin ohjeistuksiin.

Endometrioosi: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg subkutaanisesti joka neljäs viikko tai 11,25 mg 12 viikon välein korkeintaan kuuden (6) kuukauden ajan.
Täydentävän hormonihoidon (5 mg noretisteroniasetaattia päivässä) lisäämisen Procren Depot PDS -valmisteella toteutettuun endometrioosin hoitoon on osoitettu vähentävän luukatoa ja vasomotorisia oireita. Jos täydentävää hormonihoitoa käytetään Procren Depot PDS -valmisteen kanssa, tulee kunkin hoidon hyödyt ja riskit erikseen huomioida. Tätä yhdistelmähoitoa voidaan jatkaa korkeintaan kuuden (6) kuukauden ajan.

Kohdun myoomat: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg subkutaanisesti joka neljäs viikko korkeintaan kolmen (3) kuukauden ajan.

Rintasyöpä: Suositeltava annos on kerta-annos 3,75 mg 4 viikon välein tai 11,25 mg 12 viikon välein.

Pediatriset potilaat

Lasten leuproreliiniasetaattihoidon on tapahduttava kokonaisuudessaan lastenendokrinologin valvonnassa.

Annostus on sovitettava yksilöllisesti.

Suositeltava aloitusannos riippuu painosta.

Lapset, jotka painavat ≥ 20 kg
1 ml (3,75 mg leuproreliiniasetaattia) suspensiota, joka sisältää 44,1 mg lääkeainetta hitaasti vapauttavia mikrokapseleita 1 ml:ssa vehikkeliliuosta, annetaan kerran kuukaudessa kertainjektiona ihon alle.
1 ml (11,25 mg leuproreliiniasetaattia) suspensiota, joka sisältää 130,0 mg lääkeainetta hitaasti vapauttavia mikrokapseleita 1 ml:ssa vehikkeliliuosta, annetaan 3 kuukauden välein kertainjektiona ihon alle.

Alle 20 kg painavat lapset
Näissä harvinaisissa tapauksissa käytetään seuraavaa annostusta ennenaikaisen keskushermostoperäisen puberteetin kliinisen aktiivisuuden mukaisesti:

0,5 ml (1,88 mg leuproreliiniasetaattia) annetaan kerran kuukaudessa kertainjektiona ihon alle tai
0,5 ml (5,625 mg leuproreliiniasetaattia) annetaan 3 kuukauden välein kertainjektiona ihon alle

Yli jäänyt suspensio on hävitettävä. Lapsen painonnousua tulee seurata.

Ennenaikaisen keskushermostoperäisen puberteetin kliinisestä aktiivisuudesta riippuen annoksen suurentaminen voi olla tarpeen, jos estovaikutus on riittämätön (kliininen näyttö esim. tiputteluvuoto tai riittämätön gonadotropiinin erityksen esto LHRH-kokeessa). Pienin tehokas kerran kuukaudessa tai 3 kuukauden välein annettava annos on tässä tapauksessa määritettävä LHRH-kokeella.

Injektiokohtaan kehittyi usein steriilejä absesseja, kun leuproreliiniasetaattia annettiin lihakseen suositeltua suurempina annoksina. Tästä syystä lääkevalmiste on annettava tällaisissa tapauksissa ihon alle (ks. kohta 4.4).

Lapsille on suositeltavaa käyttää mahdollisimman pieniä injektiotilavuuksia lihakseen/ihon alle annosteltaessa injektioihin liittyvän epämukavuuden vähentämiseksi.

Hoidon kesto riippuu kliinisistä parametreista hoidon alussa tai hoidon aikana (lopullinen pituusennuste, kasvunopeus, luustoikä ja/tai luustoiän edistymisen nopeutuminen). Hoidon keston päättää hoitava lastenlääkäri yhdessä huoltajan ja, jos mahdollista, hoidettavan lapsen kanssa. Luustoikää tulee seurata hoidon aikana 6-12 kuukauden välein. Jos tytön luustoikä on yli 12 vuotta tai pojan yli 13 vuotta, hoidon lopettamista on harkittava kliiniset parametrit huomioon ottaen.

Tytöillä raskauden mahdollisuus tulee poissulkea ennen hoidon aloitusta. Hoidonaikaista raskautta ei voida yleisesti ottaen sulkea pois. Näissä tapauksissa on otettava yhteys lääkäriin.

Huom.

Procren Depot PDS 3,75 mg -valmistetta käytettäessä antovälin on oltava 30 ± 2 päivää ennenaikaisen puberteetin oireiden uusiutumisen ehkäisemiseksi.
Procren Depot PDS 11,25 mg -valmistetta käytettäessä antovälin on oltava 90 ± 2 päivää ennenaikaisen puberteetin oireiden uusiutumisen ehkäisemiseksi.

Antotapa

Ainoastaan asiaan perehtyneiden terveydenhuollon ammattilaisten tulee valmistella, saattaa käyttövalmiiksi ja antaa Procren Depot PDS -valmiste.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys leuproreliiniasetaatille tai vastaaville nonapeptideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (ks. kohta 4.4).

Leuproreliiniasetaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka ovat raskaana tai voivat tulla raskaaksi hoidon aikana (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).
Leuproreliioniasetaattia ei tule antaa naisille, joilla on diagnosoimaton emättimen verenvuoto.

Tytöillä, joilla on ennenaikainen keskushermostoperäinen puberteetti:
- Raskaus ja imetys
- Diagnosoimaton verenvuoto emättimestä

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki potilasryhmät

Yksittäisiä anafylaksiatapauksia on raportoitu kuukausittain annosteltavaa leuproreliiniasetaattivalmistetta käytettäessä. Tästä syystä potilaiden tilaa on syytä tarkkailla injektion annon jälkeen mahdollisten yliherkkyysreaktioiden varalta. Jos anafylaktinen tai muu vakava allerginen reaktio ilmenee, tulee Procren Depot PDS -valmisteen käyttö keskeyttää välittömästi ja aloittaa asianmukainen hoito (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Hoidon alkuvaiheessa gonadotropiinien ja sukupuolisteroidien pitoisuudet kasvavat lähtötilanteen pitoisuuksia suuremmiksi, mikä johtuu lääkkeen luonnollisesta stimuloivasta vaikutuksesta. Tämän vuoksi voidaan havaita kliinisten löydösten ja oireiden lisääntymistä (ks. kohta 5.1). Oireiden paheneminen voi myötävaikuttaa halvauksen syntymiseen; siihen voi mahdollisesti liittyä kuolemaan johtavia komplikaatioita (ks. myös kohta 4.8).

Potilailla, joita hoidetaan GnRH-agonisteilla, kuten leuproreliinilla, on olemassa suurentunut riski sairastua masennukseen (joka voi olla vakava). Potilaille pitää kertoa riskistä ja heidän tulee saada asianmukaista hoitoa, jos oireita ilmenee.

Luun mineraalitiheys
Luun mineraalitiheydessä voi esiintyä muutoksia minkä tahansa hypoestrogeenisen tilan aikana naisilla, ja kun valmistetta käytetään pitkään eturauhassyövän hoitoon miehillä. Ei ole tietoja siitä, palautuuko tilanne miehillä leuproreliiniasetaatin käytön lopettamisen jälkeen. Naisilla luun mineraalitiheyden pieneneminen voi olla palautuvaa leuproreliiniasetaatin käytön lopettamisen jälkeen.

Kouristukset
Markkinoilletulon jälkeen on raportoitu, että GnRH-agonistien (mukaan lukien leuproreliiniasetaatti) käytön yhteydessä on esiintynyt kouristuksia. Niitä on esiintynyt naisilla ja lapsilla sekä potilailla, joilla on ollut anamneesissa kouristuskohtauksia, epilepsia, aivoverenkierron häiriöitä, keskushermoston poikkeavuuksia tai kasvaimia, sekä potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti jotakin kouristuksille altistavaa lääkettä kuten bupropionia tai SSRI-lääkkeitä. Kouristuksia on raportoitu myös potilailla, joilla ei ole ollut mitään edellä luetelluista tekijöistä.

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 näistä 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).

<u>Miehet</u>

”Flare-reaktio”
Ensimmäisen hoitoviikon aikana leuproreliiniasetaatti, kuten muutkin LHRH-agonistit, nostaa seerumin testosteronitasoja noin 50 % lähtötasosta. Ohimenevää oireiden pahenemista tai oireiden lisääntymistä voi ilmetä toisinaan hoidon ensimmäisinä viikkoina, mikä voidaan estää antamalla samanaikaisesti antiandrogeenia. Pieni määrä potilaita voi kokea luustokipujen väliaikaista lisääntymistä, jota voidaan hoitaa oireenmukaisesti. Kuten muillakin LHRH-analogeilla leuproreliiniasetaatilla on raportoitu yksittäisiä virtsatieobstruktiotapauksia sekä yksittäisiä selkäydinkanavan kompressioita, jotka ovat voineet johtaa paralyysiin. Tämän vuoksi potilaita, joilla on virtsatieobstruktio, sekä potilaita, joilla on etäpesäkkeitä selkärangassa, on seurattava tarkasti ensimmäisinä hoitoviikkoina.

Metaboliset muutokset
Androgeenideprivaatiohoidon, mukaan lukien GnRH-agonistien, käyttöön voi liittyä metabolisten muutosten, kuten hyperglykemian, diabeteksen, hyperlipidemian ja rasvamaksan, suurentunut riski. Hyperglykemia voi johtua diabeteksen puhkeamisesta tai diabeetikoilla hoitotasapainon huononemisesta. Suurentuneessa riskissä olevia potilaita on seurattavia metabolisen syndrooman merkkien ja oireiden varalta, mukaan lukien lipidiarvojen, verensokerin ja/tai HbA1c-arvojen seuranta, ja hoidettava ajantasaisten kliinisten käytäntöjen mukaisesti (ks. kohta 4.8).

Kardiovaskulaariset sairaudet
Miehillä on ilmoitettu GnRH-agonistien käytön yhteydessä sydäninfarktin, sydänperäisen äkkikuoleman ja aivohalvauksen riskin suurenemista. Raportoitujen ristitulosuhteiden perusteella riski on ilmeisesti pieni, ja se ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijät tulisi arvioida huolellisesti eturauhassyövän hoitoa valittaessa. GnRH-agonisteja saavia potilaita tulee seurata sydän- ja verisuonitautien puhkeamiseen viittaavien oireiden ja löydösten varalta. Hoidossa noudatetaan ajantasaisia kliinisiä käytäntöjä.

Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa
Potilailla, joilla on todettu QT-ajan pidentyminen tai sen riskitekijöitä, sekä potilailla, jotka saavat samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (katso kohta 4.5), lääkärien pitäisi arvioida hyöty-haittasuhde ottaen huomioon kääntyvien kärkien takykardian mahdollisuus ennen kuin Procren Depot PDS -hoito aloitetaan.

Laboratoriokokeet
Vastetta leuproreliiniasetaatille tulee seurata mittaamalla seerumin testosteronipitoisuuksia sekä prostataspesifistä antigeenia. Suurimmalla osalla potilaista testosteronipitoisuudet suurenivat lähtötilanteen pitoisuuksia suuremmiksi ensimmäisen viikon aikana ja pienenivät sen jälkeen

lähtötilanteen pitoisuuksiin tai niitä pienemmiksi toisen hoitoviikon loppuun mennessä. Pitoisuudet pienenivät kastraattitasolle 2–4 viikon kuluessa, ja kun tämä pitoisuus oli saavutettu, se säilyi niin kauan kuin potilaat ottivat pistoksia aikataulun mukaisesti.

Tilapäistä hapanfosfataasientsyymiarvojen kohoamista voi esiintyä joillakin potilailla hoidon alkuvaiheessa, mutta yleensä arvot palautuvat normaaleiksi tai lähes normaaleiksi kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta.

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

Naiset

Procren Depot PDS nostaa hoidon alussa ohimenevästi estradiolipitoisuuksia muiden LHRH-analogien tapaan. Tähän saattaa liittyä joillakin potilailla oireita, jotka yleensä häviävät hoidon jatkuessa. Submukoosin leiomyoma uterin yhteydessä on raportoitu tapauksia, joissa voimakas vaginaalinen vuoto on tyrehtyäkseen vaatinut kirurgisen hoidon tai lääkehoidon.

Matalan estrogeenitason vuoksi luun tiheydessä voi tapahtua muutoksia, jotka voivat palautua leuproreliinihoidon lopettamisen jälkeen. Hoidettaessa endometrioosia Procren Depot PDS -valmisteella yksin tai yhdessä täydentävän hormonihoidon kanssa, tulee hoitojakson pituus rajoittaa kuuteen (6) kuukauteen. Koska leuproreliini voi edistää luukatoa, endometrioosin hoito tulisi uusia ainoastaan huolellisen harkinnan jälkeen.

Lapset
Idiopaattinen ja/tai neurogeeninen keskushermostoperäinen ennenaikainen puberteetti on diagnosoitava tarkasti ennen hoidon aloittamista.

Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka sovitetaan yksilöllisesti. Procren Depot PDS 3,75 mg -valmistetta annetaan mahdollisimman tarkasti ja säännöllisesti kuukauden välein ja Procren Depot PDS 11,25 mg -valmistetta annetaan mahdollisimman tarkasti ja säännöllisesti 3 kuukauden välein. Injektiopäivän siirtyminen poikkeustapauksissa muutamalla päivällä (Procren Depot PDS 3,75 mg: 30 ± 2 päivää tai Procren Depot PDS 11,25 mg: 90 ± 2) ei vaikuta hoidon tuloksiin.

Jos injektiokohtaan kehittyy steriilejä absesseja (ilmoitetaan useimmiten lihakseen annettujen, suositusannostusta suurempien injektioiden jälkeen), leuproreliiniasetaatin imeytyminen depotvalmisteesta voi vähentyä. Tässä tapauksessa hormoniarvoja (testosteroni, estradioli) on seurattava 2 viikon välein (ks. kohta 4.2).

Jos lapsella on etenevä aivokasvain, hoito on aloitettava vasta huolellisen potilaskohtaisen riski-hyötyarvioinnin jälkeen.

Ensimmäisen injektion jälkeen tytöillä saattaa esiintyä verenvuotoa emättimestä, tiputteluvuotoa ja eritevuotoa, jotka ovat merkki hormonaalisen vaikutuksen loppumisesta. Jos verenvuotoa emättimestä esiintyy ensimmäisen/toisen hoitokuukauden jälkeen, syy on tutkittava.

Keskushermostoperäisen ennenaikaisen murrosiän hoitoon käytettävät GnRH-agonistit voivat aiheuttaa luuntiheyden pienenemistä. Hoidon loputtua luumassan kertyminen kuitenkin jatkuu, eikä hoito näytä vaikuttavan myöhäisnuoruusiän huippuluumassaan.

Reisiluun epifyysin siirtymää voi esiintyä GnRH-hoidon lopettamisen jälkeen. Syyksi on ehdotettu sitä, että GnRH-agonistihoidon aikaiset matalat estrogeenipitoisuudet heikentävät epifyysilevyä. Kasvunopeuden lisääntyminen hoidon lopettamisen jälkeen vähentää vääntövoimaa, jota tarvitaan epifyysin siirtymään.

Jos lääkettä ei käytetä hoito-ohjelman mukaisesti tai jos käytetään liian pieniä annoksia, murrosiän kehitysprosessi ei ehkä pysy riittävästi hallinnassa. Tällöin seurauksena ovat mm. murrosiän merkkien, kuten kuukautisten, rintojen kehittymisen ja kivesten kasvun, palaaminen. Riittämättömän sukupuolisteroidien erityksen säätelyn pitkäkestoisia seurauksia ei tunneta, mutta niitä voivat olla mm. aikuiskokoon kasvamisen vaarantuminen.

Laboratoriokokeet
Luuston iän mittaus kehityksen selvittämiseksi tulee tehdä 6–12 kuukauden välein.

Sukupuolisteroidien pitoisuudet saattavat suurentua tai kohota esipuberteetin pitoisuuksia suuremmiksi, jos annos ei ole riittävän suuri. Kun hoitoannos on varmistettu, gonadotropiinin ja sukupuolisteroidien pitoisuudet pienenevät esipuberteetin tasolle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Koska leuproreliiniasetaatti on peptidi, hajoaa pääasiassa peptidaasin vaikutuksesta ja sitoutuu noin 46-prosenttisesti plasman proteiineihin, yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei odoteta ilmenevän.

Eturauhassyöpä
Koska androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT-aikaa, Procren Depot PDS -valmisteen 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 (ks. kohta 4.4, Miehet, Androgeenideprivaatiohoito voi pidentää QT aikaa).

Naisilla leuproreliiniasetaatin depotmuodon antaminen aiheuttaa suppression aivolisäkkeessä. Toiminta palautuu ennalleen kolmen kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi aivolisäkkeen gonadotropinieritystä mittaavien testien tulokset ja hormonipitoisuudet voivat olla harhaanjohtavia vielä kolme kuukautta leuproreliiniasetaatin lopettamisen jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus
Procren Depot PDS -valmistetta ei tule käyttää raskauden tai imetyksen aikana (ks. kohta 4.3). Leuproreliiniasetaatin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu kliinisesti. Ennen leuproreliiniasetaattihoidon aloittamista raskauden mahdollisuus tulee sulkea pois. Leuproreliiniasetaatti ei ole ehkäisyvalmiste. Jos raskauden ehkäisyä tarvitaan, tulee käyttää ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää.

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

Pediatriset potilaat:
Ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole havaittu.

4.8 Haittavaikutukset

Yleinen (≥1/100, <1/10)

Melko harvinainen (≥1/1000, <1/100)
Harvinainen (≥1/10000, <1/1000)
Hyvin harvinainen (< 1/10 000)
Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista naisilla		
Elinjärjestelmä	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutus**
Infektiot	Yleinen	Vaginiitti
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Depressio Alentunut libido
Sukuelimet ja rinnat	Yleinen Harvinainen	Rintojen kipu Rintojen arkuus Rintojen pienentyminen Vaginan kuivuminen Yhdyntäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Ärtyneisyys

Vakavia tromboembolisia laskimo- ja valtimotapahtumia, mm. syviä laskimotrombooseja, keuhko-emboliaa, sydäninfarkteja, aivohalvauksia ja ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä (TIA), on ilmoitettu. Joissakin tapauksissa tapahtuman ja hoidon välillä ilmoitettiin olleen ajallinen yhteys. Useimpien tapauksien arviointia vaikeuttavat kuitenkin sekoittavat riskitekijät tai muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö. On epäselvää, onko GnRH-agonistien ja näiden tapahtumien välillä syy-yhteyttä.

Markkinoinnin jälkeisessä seurannassa on naisilla todettu vakava maksavaurio. Tämän esiintyvyydestä ei ole tietoa.

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista miehillä		
Elinjärjestelmä	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutus**
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen	Alentunut libido
Maksa ja sappi	Tuntematon	Rasvamaksa
Sukuelimet ja rinnat	Yleinen Harvinainen	Kivesatrofia Erektiohäiriö Gynekomastia
Tutkimukset	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen (katso kohdat 4.4 ja 4.5)

Markkinoinnin jälkeisessä seurannassa on miehillä todettu vakava maksavaurio. Tämän esiintyvyydestä ei ole tietoa.

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista lapsilla		
Elinjärjestelmä	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutus**
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Laajat allergiset reaktiot (kuume, ihottuma, esim. kutina, anafylaktiset reaktiot)

Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Tunteiden ailahtelu
Hermosto	Yleinen	Päänsärky*
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu/vatsakrampit Pahoinvointi/oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Akne
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Verenvuoto emättimestä** Tiputteluvuoto Eritevuoto
Yleisoireet ja antopaikassa todetut haitat	Yleinen	Pistoskohdan reaktiot

*Kuten muitakin tämän ryhmän lääkevalmisteita käytettäessä, pituitaarista apopleksiaa on ilmoitettu hyvin harvinaisina tapauksina aivolisäkkeen adenoomapotilailla ensimmäisen lääkkeenantokerran jälkeen.
***Huom.* Yleisesti ottaen hoidon jatkuessa esiintyvää tiputteluvuotoa (jota on saattanut edeltää tyhjennysvuoto ensimmäisen hoitokuukauden aikana) on arvioitava mahdollisen aliannostuksen merkkinä. Tässä tapauksessa aivolisäkkeen suppressio on määritettävä LHRH-kokeella.

Hoidon aloitusvaiheessa sukupuolihormonipitoisuudet suurenevat lyhytaikaisesti, minkä jälkeen pitoisuudet pienenevät prepubertaaliselle tasolle. Tämän farmakologisen vaikutuksen takia haittatapahtumia saattaa esiintyä etenkin hoidon alussa.

Psykiatriset tapahtumat
GnRH-agonisteja käyttävillä potilailla on raportoitu psykiatrisia tapahtumia. Tämän lääkeaineryhmän markkinoilletulon jälkeen on raportoitu mielialan ailahteluun liittyviä oireita kuten itkemistä, ärtyvyyttä, kärsimättömyyttä, kiukkuisuutta sekä aggressiivisuutta. Varmaa syy-seuraussuhdetta GnRH-agonistihoidon sekä edellä mainittujen tapahtumien esiintyvyyden välillä ei ole voitu osoittaa. Psykiatristen oireiden kehitystä tai pahenemista leuproreliiniasetaattihoidon aikana tulee seurata.

Yhteenveto lääkkeeseen liittyvistä haittavaikutuksista - Yleinen		
Elinjärjestelmä	**Esiintymistiheys**	**Haittavaikutus**
Veren ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia Tromposytopenia Anemia Verisolujen runsaus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Diabetes mellitus Hyperkalemia Anoreksia Syömishäiriö
Psyykkiset häiriöt	Yleinen Melko harvinainen Harvinainen	Mielialan vaihtelut, masennus (pitkäaikainen käyttö) Mielialan vaihtelut, masennus (lyhytaikainen käyttö)* Unettomuus
Hermosto	Yleinen Harvinainen	Päänsärky Huimaus Parestesia Muistin heikkeneminen Kouristukset

	Tuntematon	Idiopaattinen kallonsisäisen paineen kohoaminen (pseudotumor cerebri; ks. kohta 4.4)
Silmät	Harvinainen	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen	Kuulohäiriö Tinnitus
Sydän	Harvinainen	Angina pectoris Takykardia Rytmihäiriöt
Verisuonisto	Yleinen Harvinainen	Kuumat aallot Iskemia Hypertensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen Harvinainen Ei tiedossa	Hengenahdistus Pneumonia Interstitiaalinen keuhkosairaus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Harvinainen	Oksentelu Pahoinvointi Ripuli Ummetus Stomatiitti Suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Harvinainen	Ikterus
Ihon ja ihonalainen kudos	Yleinen Harvinainen Tuntematon	Ihottuma Akne Voimakas hikoilu Dermatiitti Kutina Hirsutismi Alopesia Kynsien häiriöt Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN) (ks. kohta 4.4). Toksinen ihottuma Erythema multiforme Suurirakkulainen ihotulehdus Kesivä ihotulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen Harvinainen	Myalgia Artropatia Muskuloskeletaarinen kipu Selkäkipu Luukipu Nivelkipu Lihasjäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Verivirtsaisuus Tiheävirtsaisuus

		Virtsaamishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Harvinainen	Kipu Turvotus Voimattomuus Väsymys Pistoskohdan kipu, hematooma, tulehdus, steriili abskessi, kovettuma ja pistoskohdan reaktio Paineen tunnetta rinnassa Kuume Vilunväreet Jano
Tutkimukset	Harvinainen	EKG:n muutokset Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet Suurentuneet transaminaasipitoisuudet Veren alkalisen fosfataasin (AFOS) nousu Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus Suurentunut veren ureapitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus Veren triglyseridien nousu Painonvaihtelu

*: Esiintymistiheys voi olla suurempi tietyillä valmisteilla perustuen valmiste- ja indikaatiokohtaisiin kliinisiin tutkimuksiin.

Potilailla, joilla on aivolisäkeadenooma, on raportoitu erittäin harvoissa tapauksissa aivolisäkeinfarkteja ensimmäisen lääkeannostelun yhteydessä samoin kuin muiden tähän ryhmään kuuluvien lääkeaineiden yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraaville tahoille:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Rotilla subkutaanisesti annetut noin 133 kertaa ihmisille suositeltua annosta suuremmat annokset suhteutettuna painoon aiheuttivat dyspneaa, vireystilan laskua ja paikallista ärsytystä injetiokohdassa. Tällä hetkellä ei ole todisteita siitä, että tämä pitäisi paikkansa myös ihmisten suhteen. Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa enimmillään kahden vuoden ajan päivittäin annetulla suurella subkutaanisella – jopa 20 mg/vrk – annoksella ei ollut poikkeavaa haittavaikutusprofiilia verrattuna 1 mg/vrk

annokseen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet, gonadotropiinia vapauttavan hormonin kaltaiset yhdisteet, ATC-koodi: L02A E02

Procren Depot PDS sisältää leuproreliiniasetaattia, joka on synteettinen nonapeptidi, luonnollisen gonadotropiineja vapauttavan hormonin, LHRH:n superanalogi. Leuproreliinin aktiivisuus on noin 70-kertainen luonnolliseen LHRH-hormoniin verrattuna. LHRH-analogit lisäävät aluksi FSH:n ja LH:n eritystä johtaen miehillä testosteroni- ja dihydrotestosteronitasojen nousuun ja vastaavasti premenopausaalisilla naisilla estroni- ja estradiolitasojen nousuun. Noin 2 viikon kuluttua eritys estyy, minkä seurauksena estrogeeni- ja testosteronituotanto heikkenee. Koska monet eturauhaskasvaimet ovat androgeeniriippuvaisia, tämä hoito yleensä estää kasvaimen kasvua ja aiheuttaa sukupuolielinten atrofiaa. Tämän seurauksena siittiöiden muodostus vähenee, mutta palautuu hoidon lopettamisen jälkeen.

Naisilla hyvälaatuisten gynekologisten tautien, endometrioosin ja kohdun myoomien, kasvu on estrogeenista riippuvaa ja estrogeenin tuotannon väheneminen johtaa tautimuutosten pienenemiseen ja oireiden vähenemiseen. Hoito johtaa kuukautisvuotojen poisjäämiseen useimmilla potilailla hoidon keston ajaksi.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu metastasoivaa kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hyötyvän aineiden, kuten androgeenisen hormonivaikutuksen estäjien abirateroniasetaatin ja entsalutamidin, taksaanien dosetakselin ja kabatsitakselin sekä radiolääkkeen Ra-223:n yhdistämisestä GnRH-agonisteihin kuten leuproreliiniin.

Lapset

Palautuva (reversiibeli) aivolisäkkeen gonadotropiinierityksen esto, minkä seurauksena estradioli- (E2) tai testosteronipitoisuus pienenee puberteettia edeltävälle tasolle.

Alkuvaiheessa sukupuolirauhasstimulaatio (pitoisuuksien lyhytaikainen suureneminen) saattaa aiheuttaa verenvuotoa emättimestä, jos tytön kuukautiset ovat alkaneet jo ennen hoidon alkua. Tyhjennysvuoto saattaa tulla hoidon alussa. Vuoto loppuu yleensä hoidon jatkuessa.

Seuraavat hoitovaikutukset voidaan osoittaa:
- Basaalisten ja stimuloitujen gonadotropiinipitoisuuksien suppressio puberteettia edeltävälle tasolle
- Ennenaikaisesti suurentuneiden sukupuolihormonipitoisuuksien suppressio puberteettia edeltävälle tasolle ja ennenaikaisten kuukautisten keskeytyminen
- Somaattisen pubertaalisen kehityksen pysähtyminen/involuutio (Tannerin luokituksen vaiheet)
- Kronologisen iän ja luustoiän välisen suhteen paraneminen/normalisoituminen
- Luustoiän progressiivisen edistymisen nopeutumisen ehkäisy
- Kasvunopeuden hidastuminen ja normalisoituminen
- Lopullisen pituuden suureneminen.

Hoito saa aikaan patologisesti, ennenaikaisesti aktivoituneen hypotalamus-aivolisäke-sukurauhasakselin suppression, joka on prepubertaalisen iän mukainen.

Kun kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa lapsille annettiin enintään 15 mg leuproreliiniannoksia kuukausittain > 4 vuoden ajan, pubertaalinen eteneminen jatkui hoidon päätyttyä. Kun 20:tä

naispuolista tutkittavaa seurattiin aikuisuuteen asti, 80 %:lla kuukautiskierto oli normaali ja 20 tutkittavasta 7:llä todettiin 12 raskautta, mukaan lukien monikkoraskaudet 4 tutkittavalla.

5.2 Farmakokinetiikka

Leuproreliiniasetaatin biologinen hyötyosuus on subkutaanisen annostelun jälkeen verrannollinen intramuskulaariseen annosteluun. Absoluuttinen hyötyosuus 7,5 mg annoksen jälkeen on arvioitu olevan 90 %.

Eturauhassyöpäpotilailla plasman leuproreliiniasetaattipitoisuudet olivat yhden kuukauden kuluttua 3,75 mg ja 7,5 mg subkutaanisista ja intramuskulaarisista kerta-annoksista 0,7 ng/ml ja 1,0 ng/ml. Lääkkeen kumuloitumisesta ei ollut viitteitä. Kastroiduilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa depot-muodon (7,5 mg) intramuskulaarisen injektion jälkeen plasman leuproreliinipitoisuus pysyi yli kuukauden ajan.

Seerumin leuproreliiniasetaattipitoisuudet mitattiin 12 viikon aikana 3,75 mg annoksen jälkeen 11 premenopausaalisella rintasyöpäpotilaalla. Neljän viikon jälkeen pitoisuus oli yli 0,1 ng/ml ja se pysyi stabiilina uusintainjektion jälkeen 8 ja 12 viikon kohdalla. Lääkkeen kumuloitumisesta ei ollut viitteitä.

Leuproreliinin jakautumistilavuus suonensisäisen bolusinjektion jälkeen oli miespuolisilla terveillä vapaaehtoisilla 27 l vakaassa tilassa. *In vitro* sitoutuminen plasman proteiineihin vaihteli 43 %:sta 49 %iin.

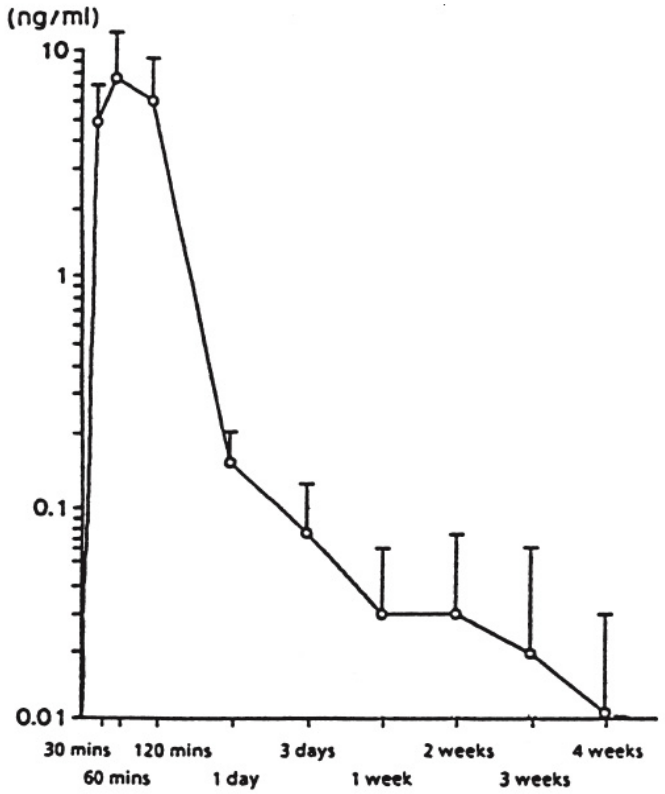
Miespuolisilla terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa suonensisäisesti annetun 1 mg bolusannoksen jälkeen puhdistuma oli 7,6 l/h ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin kolme tuntia kaksitilamallissa.

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

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

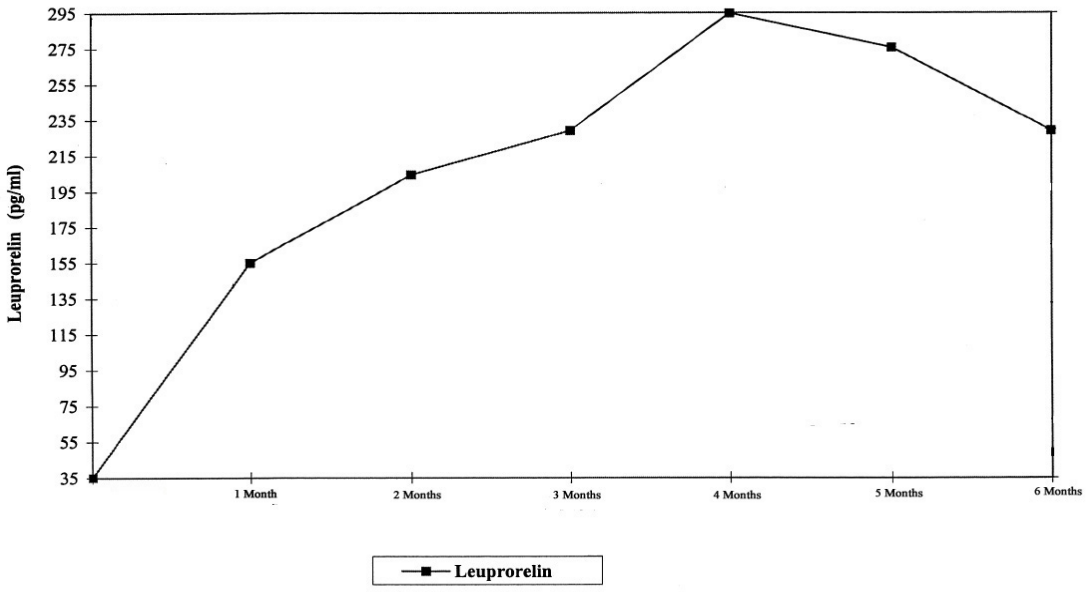
Kolmelle potilaalle annetusta 3,75 mg leuproreliiniasetaattiannoksesta vähemmän kuin 5 % erittyi 27 vuorokauden aikana virtsaan leuproreliiniasetaattina ja metaboliitti I:nä. Leuproreliiniasetaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lapset
Kuvassa 1 on esitetty seerumin leuproreliinipitoisuudet ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen (depotmuotoinen leuproreliiniasetaatti, annostus 30 mikrog/kg). Seerumin huippupitoisuudet saavutetaan 60 minuutin kuluttua annosta (7,81 ± 3,59 ng/ml). AUC_{0-672}-arvo on 105,78 ± 52,40 ng • h/ml.



Kuva 1: Seerumin leuproreliinipitoisuudet ihon alle annetun depotmuotoisen leuproreliiniasetaatin kerta-annoksen jälkeen annostuksella 30 mikrog/kg (n = 6) (keskiarvo ± keskihajonta)

Kuvassa 2 on esitetty seerumin leuproreliinipitoisuudet lapsilla ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana, kun depotmuotoista leuproreliiniasetaattia annettiin ihon alle 3 kuukauden välein (2 injektiota). Ensimmäisen injektion jälkeen seerumin leuproreliinipitoisuudet suurenevat ja seerumin maksimipitoisuudet saavutetaan kuukauden 4 kohdalla (294,79 ± 105,42 pg/ml). Pitoisuudet pienenevät lievästi kuukauteen 6 asti (229,02 ± 103,33 pg/ml).



Kuva 2: Seerumin leuproreliinipitoisuudet ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana, kun depotmuotoista leuproreliiniasetaattia annettiin 3 kuukauden välein (kaksi injektiota ihon alle, n = 42–

43)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa raskauden kuudentena päivänä annettu kerran kuukaudessa annosteltava leuproreliiniasetaatti kerta-annoksena 0,00024, 0,0024 ja 0,024 mg/kg (1/300 – 1/3 osa korkeimmasta ihmisille käytetystä annoksesta) lisäsi annosriippuvaisesti merkittävimpiä sikiön kehityshäiriöitä. Vastaavissa tutkimuksissa rotilla ei voitu osoittaa sikiöiden epämuodostumien lisääntymistä. Sikiökuolleisuus lisääntyi ja sikiön paino pieneni, kun kahta suurempaa annosta annettiin kaneille ja kun suurinta annosta annettiin rotille. Vaikutukset sikiökuolleisuuteen ovat loogisia seurauksia lääkkeen aiheuttamasta hormonitasojen muutoksista. Tämän vuoksi sikiön kehityshäiriöt ja spontaani abortti ovat mahdollisia, mikäli lääkettä käytetään raskauden aikana.

Leuproreliini voi heikentää molempien sukupuolten hedelmällisyyttä. Leuproreliiniasetaatin anto uros- ja naarasrotille 0,024, 0,24 ja 2,4 mg/kg annoksina kuukausittain 3 kk ajan (vain 1/300 ihmisen arvioidusta kuukausiannoksesta) aiheutti sukuelinten atrofiaa ja lisääntymistoimintojen lamautumista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

3,75 mg:
Injektiokuiva-aine: Poly(maitohappo-glykolihappo) sekapolymeeri, mannitoli ja liivate.
Liuotin: Karmelloosinatrium, mannitoli, polysorbaatti 80, etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

11,25 mg ja 30 mg:
Injektiokuiva-aine: Polymaitohappo ja mannitoli.
Liuotin: Karmelloosinatrium, mannitoli, polysorbaatti 80, etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustiedot tästä valmisteesta puuttuvat valmistetta ei tule sekoittaa toisiin aineisiin.

6.3 Kestoaika

3,75 mg: 3 vuotta. Käyttövalmis suspensio on käyttökelpoinen 24 tuntia.
11,25 mg: 3 vuotta. Käyttövalmis suspensio on käyttökelpoinen 12 tuntia.
30 mg: 3 vuotta. Käyttövalmis suspensio on käyttökelpoinen 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkaus sisältää:
1 kpl 2-kammioruisku (lasi, Ph. Eur tyyppi I) 3,75 mg 25-G:n neulalla ja 11,25 mg ja 30 mg 23-G:n neulalla (ruostumatonta terästä).
Tulppa on silikonoitua klooributyylikumia, mäntä on propyleenia. Männän kärki on varustettu vettä

absorboivalla etyleenivinyyliasetaatti tai polyvinyylialkoholi tiivisteellä. 1 puhdistuslappu.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Procren Depot PDS käsittää yhden 2-kammioruiskun neulalla. Toinen kammio sisältää joko 3,75 mg, 11,25 mg tai 30 mg leuproliiniasetaattia jauheena ja toisessa kammiossa on 1 ml liuotinainetta. Injektioneste valmistetaan pitämällä ruiskua pystyasennossa. Kuiva-aineen ja liuoksen sekoitus tulee suorittaa rauhallisesti, jotta lääke liukenee tasaisesti liuokseen. Ruiskun kyljessä on liuottamista helpottava kohouma. Valmis lääke suositellaan pistettäväksi heti. Pakkauksessa käyttöohje.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Oy
Veturitie 11 T 132
00520 Helsinki
Suomi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

3,75 mg: 19030
11,25 mg: 17246
30 mg: 23837

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3,75 mg: 20.9.2004/19.4.2011
11,25 mg: 8.4.2003/19.4.2011
30 mg: 16.5.2008/19.4.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.08.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Procren Depot PDS 3,75 mg, 11,25 mg och 30 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Leuprorelinacetat 3,75 mg, 11,25 mg respektive 30 mg
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Beskrivning av preparatet: vitt pulver, lösningsmedel: klar, färglös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Män 3,75 mg, 11,25 mg och 30 mg: Långt framskriden prostatacancer, när orkiektomi inte är indicerad.
Kvinnor 3,75 mg och 11,25 mg: Behandling av svår endometrios. Behandling av bröstcancer hos pre- och perimenopausala kvinnor, hos vilka hormonbehandling är indicerad. 3,75 mg: Minskning av storleken på uterusmyom (leiomyoma uteri).
Barn 3,75 mg och 11,25 mg: Behandling av central pubertas praecox (flickor under 9 år, pojkar under 10 år).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Prostatacancer: Den rekommenderade dosen för subkutan injektion är en enkeldos om 3,75 mg var 4:e vecka, 11,25 mg var 12:e vecka eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör inte avbrytas vid remission eller förbättrat terapisvar.

Hos patienter som behandlas med GnRH-analoger för prostatacancer brukar behandling fortgå efter utveckling av kastrationsresistent prostatacancer. Hänvisning bör göras till relevanta riktlinjer.

Endometrios: Den rekommenderade dosen för subkutan injektion är en enkeldos om 3,75 mg var 4:e vecka eller 11,25 mg var 12:e vecka i högst sex (6) månader.
Tillägg av komplementär hormonbehandling (5 mg noretisteronacetat per dag) till behandlingen med Procren Depot PDS vid endometrios har visat sig minska osteoporos och vasomotoriska symtom. Om komplementär hormonbehandling sätts in tillsammans med Procren Depot PDS bör nyttan och riskerna med respektive behandling beaktas separat. Denna kombinationsbehandling kan fortgå i högst sex (6) månader.

Uterusmyom: Den rekommenderade dosen för subkutan injektion är en enkeldos om 3,75 mg var 4:e vecka i högst tre (3) månader.

Bröstcancer: Den rekommenderade dosen är en enkeldos om 3,75 mg var 4:e vecka eller 11,25 mg var 12:e vecka.

Pediatrisk population

Behandling med leuprorelinacetat hos barn ska i sin helhet ske under överinseende av en barnendokrinolog.

Doseringen bör anpassas individuellt.

Den rekommenderade startdosen beror på kroppsvikten.

Barn med en kroppsvikt ≥ 20 kg
1 ml (3,75 mg leuprorelinacetat) suspension, innehållande 44,1 mg mikrokapslar med långsam frisättning av läkemedlet i 1 ml vehikellösning, administreras som en enkeldos en gång i månaden som subkutan injektion.
1 ml (11,25 mg leuprorelinacetat) suspension, innehållande 130,0 mg mikrokapslar med långsam frisättning av läkemedlet i 1 ml vehikellösning, administreras som en enkeldos var 3:e månad som subkutan injektion.

Barn med en kroppsvikt < 20 kg
I dessa sällsynta fall används följande dosering utgående från den kliniska aktiviteten vid central pubertas praecox:

0,5 ml (1,88 mg leuprorelinacetat) administreras som en enkeldos en gång i månaden som subkutan injektion eller
0,5 ml (5,625 mg leuprorelinacetat) administreras som en enkeldos var 3:e månad som subkutan injektion.

Överbliven suspension bör kasseras. Barnets viktökning bör följas.

Beroende på den kliniska aktiviteten avseende central pubertas praecox kan det vara nödvändigt att öka dosen vid otillräcklig suppression (klinisk evidens t.ex. stänkblödningar eller otillräcklig hämning av gonadotropinutsöndring i LHRH-test). Den lägsta effektiva dosen som ska administreras en gång i månaden eller var 3:e månad bör då bestämmas med hjälp av LHRH-testet.

Vid injektionsstället uppkom ofta sterila abscesser när leuprorelinacetat administrerades intramuskulärt i högre doser än de rekommenderade. Därför bör läkemedlet i sådana här fall administreras subkutant (se avsnitt 4.4).

Minsta möjliga injektionsvolym rekommenderas vid administrering intramuskulärt/subkutant hos barn för att minska obehaget relaterat till injektionen.

Behandlingslängden beror på kliniska parametrar vid behandlingsstart eller under behandlingen (prognos på slutlängd, tillväxthastighet, skelettålder och/eller accelererad skelettålder) och beslutas av behandlande barnläkare tillsammans med vårdnadshavaren och, om möjligt, det behandlade barnet. Skelettåldern bör följas under behandlingen med 6–12 månaders intervall. För flickor vars skelettålder är över 12 år och pojkar vars skelettålder är över 13 år bör utsättande av behandlingen övervägas med hänsyn till de kliniska parametrarna.

Hos flickor bör graviditet uteslutas innan behandlingen inleds. Förekomst av graviditet under behandlingen kan generellt inte uteslutas. I sådana fall ska läkare kontaktas.

Observera:

För att förhindra återfall av symtom på pubertas praecox bör administreringsintervallet vid användning av Procren Depot PDS 3,75 mg vara 30 ± 2 dagar.
För att förhindra återfall av symtom på pubertas praecox bör administreringsintervallet vid användning av Procren Depot PDS 11,25 mg vara 90 ± 2 dagar.

Administreringssätt

Procren Depot PDS bör förberedas, beredas och administreras endast av hälso- och sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot leuprorelinacetat, liknande nonapeptider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4).

Leuprorelinacetat är kontraindicerat för kvinnor som är gravida eller kan bli gravida under behandlingen (se avsnitten 4.6 och 5.3).
Leuprorelinacetat ska inte ges till kvinnor med odiagnostiserad vaginalblödning.

Hos flickor med central pubertas praecox:
- Graviditet och amning
- Odiagnostiserad vaginalblödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Alla patientgrupper

Enstaka fall av anafylaxi har rapporterats i samband med användning av leuprorelinacetatpreparat som administreras månatligen. Patienternas tillstånd bör därför observeras noga efter administrering av läkemedlet med avseende på eventuella överkänslighetsreaktioner. Om en anafylaktisk reaktion eller annan allvarlig allergisk reaktion uppkommer bör användningen av Procren Depot PDS avbrytas omedelbart och lämplig behandling sättas in (se avsnitten 4.3 och 4.8).

I början av behandlingen ökar koncentrationerna av gonadotropin och könssteroider så att de överstiger koncentrationerna vid utgångsläget, vilket beror på läkemedlets naturliga stimulerande effekt. Därför kan en ökning av kliniska fynd och symtom iakttas (se avsnitt 5.1). Förvärringen av symtomen kan bidra till uppkomst av paralys. Den kan eventuellt vara associerad med komplikationer som leder till dödsfall (se även avsnitt 4.8).

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) hos patienter som får behandling med GnRH-agonister, som leuprorelin. Patienterna bör informeras om detta och få lämplig behandling om symtom uppkommer.

Bentäthet
Det kan förekomma förändringar i bentätheten i samband med vilka hypoöstrogena tillstånd som helst hos kvinnor samt när preparatet används under lång tid för behandling av prostatacancer hos män. Det finns inga data om huruvida tillståndet är reversibelt hos män efter att behandlingen med leuprorelinacetat avslutas. Hos kvinnor kan minskningen av bentätheten vara reversibel efter att behandlingen med leuprorelinacetat avslutats.

Konvulsioner
Efter godkännandet för försäljning har det förekommit rapporter om konvulsioner i samband med användning av GnRH-agonister (inklusive leuprorelinacetat). Sådana har förekommit hos kvinnor och

barn, hos patienter med krampanfall, epilepsi, rubbningar i hjärncirkulationen och avvikelser eller tumörer i CNS i anamnesen samt hos patienter med samtidig medicinering som kan disponera för konvulsioner, t.ex. bupropion eller SSRI-läkemedel. Konvulsioner har även rapporterats hos patienter som inte har någon av ovannämnda faktorer.

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).

<u>Män</u>

”Flare reaktion”
Under den första behandlingsveckan höjer leuprorelinacetat, liksom andra LHRH-agonister, serumtestosteron med ca 50 % från utgångsläget. Övergående förvärring eller ökning av symtomen kan ibland förekomma under de första behandlingsveckorna, vilket kan förebyggas genom samtidig behandling med en antiandrogen. Ett litet antal patienter kan uppleva en temporär förvärring av osteodyni, som kan behandlas symtomatiskt. Liksom med andra LHRH-analoger har enstaka fall av urinvägsobstruktion samt enstaka fall av kompression av ryggradskanalen som kunnat leda till paralys rapporterats med leuprorelinacetat. Därför ska patienter med urinvägsobstruktion eller metastaser i ryggraden följas noggrant under de första behandlingsveckorna.

Metabola förändringar
Användning av androgen deprivationsterapi, inklusive GnRH-agonister, kan vara associerad med en ökad risk för metabola förändringar såsom hyperglykemi, diabetes, hyperlipidemi och fettlever. Hyperglykemi kan bero på utveckling av diabetes eller försämrad glykemisk kontroll hos patienter med diabetes. Patienter med ökad risk bör övervakas med avseende på tecken och symtom på metabolt syndrom inklusive lipider, blodglukos och/eller glykosylerat hemoglobin (HbA1c) ska kontrolleras, och behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulär sjukdom
Ökad risk för hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd och stroke har rapporterats hos män i samband med användning av GnRH-agonister. Risken verkar vara låg baserat på rapporterade oddskvoter, och den ska i likhet med kardiovaskulära riskfaktorer utvärderas noggrant i samband med valet av behandling för patienter med prostatacancer. Patienter som får GnRH-agonister ska kontrolleras för symtom och fynd som tyder på utvecklande av kardiovaskulär sjukdom. I behandlingen ska gällande klinisk praxis följas.

Androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet
För patienter med konstaterad QT-förlängning eller riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt får behandling med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5) bör förskrivare bedöma nytta-riskbalansen inklusive risken för torsades de pointes innan behandling med Procren Depot PDS inleds.

Laboratorieprover
Responsen på behandlingen med leuprorelinacetat bör följas genom bestämning av testosteronnivån

och PSA (prostataspecifikt antigen) i serum. Hos de flesta patienterna ökade testosteronnivåerna så att de översteg nivåerna vid utgångsläget under den första veckan och minskade sedan till utgångsnivån eller lägre före slutet av den andra behandlingsveckan. Koncentrationen nådde kastrationsnivå inom 2–4 veckor, och när denna koncentration hade nåtts kvarstod den så länge patienterna fick injektionerna enligt tidtabellen.

En övergående ökning av nivåerna av enzymet surt fosfatas kan förekomma hos vissa patienter i ett tidigt skede av behandlingen, men värdena återgår vanligen till normal eller nästan normal nivå inom en månad efter att behandlingen inletts.

I slutet av den sex månader långa behandlingsperioden är det bra att mäta testosteronnivån hos de patienter som inte tidigare fått behandling med LHRH-analoger.

Kvinnor

I likhet med andra LHRH-analoger orsakar Procren Depot PDS en reversibel ökning av östradiolnivåerna i början av behandlingen. Detta kan hos vissa patienter vara förenat med symtom som vanligen försvinner när behandlingen fortgår. I samband med submukös leiomyoma uteri har det rapporterats om fall av kraftig vaginalblödning där det krävts ett kirurgiskt ingrepp eller läkemedelsbehandling för att stoppa blödningen.

På grund av låg östrogennivå kan det ske förändringar i bentätheten, vilka kan gå tillbaka efter att behandlingen med leuprorelin avslutats. Vid behandling av endometrios med Procren Depot PDS som monoterapi eller i kombination med komplementär hormonell behandling bör behandlingsperiodens längd begränsas till sex (6) månader. Eftersom leuprorelin kan främja osteoporos bör behandlingen av endometrios upprepas endast efter noggrant övervägande.

Barn
Innan behandlingsstart bör en exakt diagnos av idiopatisk och/eller neurogen central pubertas praecox ställas.

Detta är en långtidsbehandling som anpassas individuellt. Procren Depot PDS 3,75 mg ges så exakt och regelbundet som möjligt en gång i månaden och Procren Depot PDS 11,25 mg ges så exakt och regelbundet som möjligt var 3:e månad. Fördröjning av injektionsdatum i undantagsfall och med några dagar (Procren Depot PDS 3,75 mg: 30 ± 2 dagar eller Procren Depot PDS 11,25 mg: 90 ± 2 dagar) påverkar inte behandlingsresultatet.

I händelse av att sterila abscesser uppstår vid injektionsstället (oftast rapporterat efter intramuskulär injektion med högre doser än rekommenderat) kan absorptionen av leuprorelinacetat från depotpreparatet minska. I dessa fall bör hormonella parametrar (testosteron, östradiol) kontrolleras varannan vecka (se avsnitt 4.2).

Om barnet har en progressiv hjärntumör bör behandling sättas in först efter en noggrann individuell bedömning av risker och nytta.

Hos flickor kan vaginala blödningar, stänkblödningar och flytningar förekomma efter den första injektionen som ett tecken på hormonnedreglering. Vaginal blödning efter den första/andra månaden av behandlingen behöver utredas.

Bentätheten kan minska under GnRH-behandling av central pubertas praecox. Tillväxten av benmassa återställs emellertid efter avslutad behandling, och maximal benmassa i senare tonåren verkar inte påverkas av behandlingen.

Efter avslutad GnRH-behandling kan förskjuten femurepifys förekomma. Förklaringen kan vara att de låga koncentrationerna av östrogen under behandling med GnRH-agonister försvagar epifysbrosket.

Ökningen i tillväxthastighet som sker efter avslutad behandling resulterar i en minskning av den skjuvkraft som krävs för att förskjuta epifysen.

Om läkemedlet inte används i enlighet med vårdprogrammet eller om för låga doser används kan den pubertala utvecklingsprocessen eventuellt inte hållas tillräckligt väl under kontroll. Då kan följderna bl.a. vara att tecknen på pubertet återvänder, t.ex. i form av menstruation, bröstutveckling och testikeltillväxt. De långvariga följderna av otillräcklig reglering av könssteroidutsöndringen är okända, men de kan bl.a. innefatta en risk för att slutlängden blir kortare än förväntat.

Laboratorieprover
Skelettåldern bör mätas med 6–12 månaders intervall för att följa med utvecklingen.

Koncentrationen av könssteroider kan öka eller nå nivåer som överstiger prepubertala koncentrationer om dosen inte är tillräckligt hög. När behandlingsdosen har fastställts minskar koncentrationerna av gonadotropin och könssteroider till prepubertal nivå.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Eftersom leuprorelinacetat är en peptid, i huvudsak bryts ner genom inverkan av peptidas och har en bindningsgrad till plasmaproteiner på ca 46 % förväntas inga interaktioner med andra läkemedel uppkomma.

Prostatacancer
Eftersom androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet bör en noggrann övervägning göras före samtidig användning av Procren Depot PDS och läkemedel som förlänger QT-intervallet eller 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 m.fl. (se avsnitt 4.4, Män, Androgendeprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet).

Hos kvinnor orsakar administrering av depotformen av leuprorelinacetat suppression av hypofysen. Funktionen återgår till tidigare nivå inom tre månader efter att behandlingen avslutats. Därför kan testresultaten vid mätning av gonadotropinutsöndringen från hypofysen samt hormonkoncentrationerna vara missvisande ännu tre månader efter att behandlingen med leuprorelinacetat avslutats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Procren Depot PDS ska inte användas under graviditet eller amning (se avsnitt 4.3). Säkerheten av leuprorelinacetat under graviditet har inte påvisats kliniskt. Innan behandling med leuprorelinacetat inleds bör graviditet uteslutas. Leuprorelinacetat är inte ett preventivmedel. Om antikonception behövs ska en icke-hormonell metod användas.

Fertilitet
I studier med leuprorelinacetat och andra motsvarande analoger har fertiliteten visats återgå till det normala efter utsättning av läkemedlet då behandlingen pågått i upp till 24 månader.

Pediatrisk population:
Se avsnitt 4.3.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har observerats.

4.8 Biverkningar

Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
Mindre vanliga (≥ 1/ 1 000, < 1/100)
Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Sammandrag av biverkningar relaterade till läkemedlet hos kvinnor		
Organsystem	**Frekvens**	**Biverkningar**
Infektioner och infestationer	Vanliga	Vaginit
Psykiska störningar	Vanliga	Depression Nedsatt libido
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga Sällsynta	Smärta i brösten Ömhet i brösten Minskad bröststorlek Vaginal torrhet Dyspareuni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Irritation

Allvarliga fall av venösa och arteriella tromboembolier, inklusive djup ventrombos, lungemboli, hjärtinfarkt, stroke och transitorisk ischemisk attack (TIA), har rapporterats. I vissa fall har ett tidsmässigt samband mellan händelsen och behandlingen rapporterats. Bedömningen av de flesta fallen försvåras dock av vilseledande riskfaktorer eller samtidig användning av andra läkemedel. Det är oklart om det finns ett orsakssamband mellan användning av GnRH-agonister och dessa händelser.

I uppföljningen efter godkännandet för försäljning har allvarlig leverskada konstaterats hos kvinnor. Det finns inga data om prevalensen av dessa fall.

Sammandrag av biverkningar relaterade till läkemedlet hos män		
Organsystem	**Frekvens**	**Biverkningar**
Psykiska störningar	Sällsynta	Nedsatt libido
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Fettlever
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga Sällsynta	Testisatrofi Erektil dysfunktion Gynekomasti
Undersökningar	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitten 4.4 och 4.5)

I uppföljningen efter godkännandet för försäljning har allvarlig leverskada konstaterats hos män. Det finns inga data om prevalensen av dessa fall.

Sammandrag av biverkningar relaterade till läkemedlet hos barn		
Organsystem	**Frekvens**	**Biverkningar**
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Omfattande allergiska reaktioner (feber, utslag, t.ex. pruritus, anafylaktisk reaktion)
Psykiska störningar	Vanliga	Humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk*
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta/bukkramper Illamående/kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Akne
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginalblödning** Stänkblödning Flytningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället

*Liksom vid användning av andra läkemedel i denna grupp har hypofysär apoplexi rapporterats i mycket sällsynta fall efter initial administrering till patienter med hypofysadenom.
***Observera*: I allmänhet bör förekomst av stänkblödningar vid fortsatt behandling (efter eventuell bortfallsblödning under den första behandlingsmånaden) bedömas som ett tecken på potentiell underdosering. Suppressionen av hypofysen bör i sådana fall bestämmas genom ett LHRH-test.

I början av behandlingen ökar koncentrationerna av könshormoner kortvarigt, varefter de minskar till prepubertal nivå. På grund av denna farmakologiska effekt kan biverkningar uppträda särskilt i början av behandlingen.

Psykiska biverkningar
Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som använder GnRH-agonister. Efter godkännandet för försäljning av denna läkemedelsgrupp har symtom relaterade till humörsvängningar rapporterats, t.ex. gråt, irritabilitet, otålighet, ilska och aggressivitet. Ett säkert orsakssamband mellan behandling med GnRH-agonister och förekomsten av ovannämnda biverkningar har inte kunnat påvisas. Utveckling eller förvärring av psykiska symtom under behandling med leuprorelinacetat bör övervakas.

Sammandrag av biverkningar relaterade till läkemedlet – Allmänt		
Organsystem	**Frekvens**	**Biverkningar**
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni Trombocytopeni Anemi Rikligt antal blodkroppar
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Diabetes mellitus Hyperkalemi Aptitlöshet Ätstörning
Psykiska störningar	Vanliga Mindre vanliga Sällsynta	Humörsvängningar, depression (långvarig användning) Humörsvängningar, depression (kortvarig användning)* Sömnlöshet

Sammandrag av biverkningar relaterade till läkemedlet – Allmänt		
Organsystem	**Frekvens**	**Biverkningar**
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Huvudvärk Yrsel Parestesi Försämrat minne Konvulsioner Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
Ögon	Sällsynta	Synrubbningar
Öron och balansorgan	Sällsynta	Hörselrubbningar Tinnitus
Hjärtat	Sällsynta	Angina pectoris Takykardi Rytmrubbningar
Blodkärl	Vanliga Sällsynta	Vallningar Ischemi Hypertension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Dyspné Pneumoni Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga Sällsynta	Kräkningar Illamående Diarré Förstoppning Stomatit Muntorrhet
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus
Hud och subkutan vävnad	Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	Utslag Akne Kraftiga svettningar Dermatit Pruritus Hirsutism Alopeci Nagelförändringar Steven-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4) Toxiskt hudutslag Erythema multiforme Blåsdermatos Exfoliativ dermatit

Sammandrag av biverkningar relaterade till läkemedlet – Allmänt		
Organsystem	**Frekvens**	**Biverkningar**
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga Sällsynta	Myalgi Artropati Muskuloskeletal smärta Dorsalgi Osteodyni Artralgi Muskelstelhet
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Hematuri Pollakisuri Urineringsstörningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Sällsynta	Smärta Ödem Kraftlöshet Trötthet Smärta vid injektionsstället, hematom, inflammation, steril abscess, förhårdnad och reaktion vid injektionsstället Tryckkänsla över bröstet Feber Frossa Törst
Undersökningar	Sällsynta	Förändringar i EKG Avvikelser i leverfunktionstest Förhöjda transaminasvärden Förhöjd nivå av alkaliskt fosfatas (AFOS) i blodet Förhöjda bilirubinnivåer i blodet Förhöjda ureanivåer i blodet Förhöjda urinsyranivåer i blodet Förhöjda nivåer av triglycerider i blodet Viktförändringar

*Frekvensen kan vara högre med vissa preparat baserat på preparat- och indikationsspecifika kliniska prövningar.

Liksom med andra läkemedel i denna grupp har hypofysinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med initial administrering till patienter med hypofysadenom.

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 Överdosering

Subkutana doser som, ställda i proportion till kroppsvikten, var ca 133 gånger högre än den rekommenderade dosen för människa orsakade dyspné, minskad vakenhetsgrad och lokal irritation vid injektionsstället hos råtta. För närvarande finns inga bevis på att detta också skulle gälla hos människa. I tidiga kliniska prövningar observerades ingen avvikande biverkningsprofil vid administrering av en hög daglig subkutan dos – upp till 20 mg/dygn – under högst två år jämfört med dosen 1 mg/dygn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrin terapi, gonadotropinfrisättande hormonanaloger, ATC-kod: L02AE02

Procren Depot PDS innehåller leuprorelinacetat, som är en syntetisk nonapeptid, superanalog till det naturligt förekommande gonadotropinfrisättande hormonet LHRH. Leuprorelin är ca 70 gånger mer aktivt än naturligt LHRH. Vid tillförsel av LHRH-analoger erhålls initialt en ökad frisättning av FSH och LH och därmed även av testosteron och dihydrotestosteron hos män samt östron och östradiol hos premenopausala kvinnor. Efter ca 2 veckor blockeras denna frisättning, med sänkt östrogen- och testosteronproduktion som följd. Då många prostatatumörer är androgenberoende hämmar denna behandling vanligen tumörtillväxt och orsakar atrofi av reproduktionsorganen. Suppression av spermatogenesen är en följdverkan av detta, men den är dock reversibel vid utsättning.

Hos kvinnor är tillväxten av vävnad vid de benigna gynekologiska sjukdomarna endometrios och uterusmyom östrogenberoende, och den minskade östrogenproduktionen leder till att sjukdomsförändringarna blir mindre och att symtomen minskar. Behandlingen leder till att menstruationsblödningarna uteblir hos de flesta patienterna så länge behandlingen pågår.

I kliniska prövningar har man observerat att patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer har nytta av att läkemedel såsom hämmare av den androgena hormoneffekten (abirateronacetat och enzalutamid), taxaner (docetaxel och kabazitaxel) och det radioaktiva läkemedlet Ra-223 kombineras med GnRH-agonister som leuprorelin.

Barn
Reversibel suppression av hypofysens utsöndring av gonadotropin sker, med en efterföljande minskning av östradiol- (E2) eller testosteronnivåerna till prepubertala nivåer.

Initial uppblossande stimulering av gonaderna (kortvarig ökning av koncentrationerna) kan orsaka vaginal blödning hos flickor vars menstruation börjat redan före behandlingsstart. Bortfallsblödning kan uppträda i början av behandlingen. Blödningen upphör normalt när behandlingen fortsätter.

Följande terapeutiska effekter kan påvisas:
- suppression av basala och stimulerade gonadotropinnivåer till prepubertala nivåer
- suppression av prematurt förhöjda könshormonnivåer till prepubertala nivåer samt avstannande av prematur menstruation
- avstannande/involution av somatisk pubertetsutveckling (Tannerstadier)
- förbättring/normalisering av förhållandet mellan kronologisk ålder och skelettålder
- förebyggande av progressiv accelererande skelettålder
- minskning och normalisering av tillväxthastighet
- ökning av slutlängd.

Behandlingsresultatet är hämning av den patologiskt, prematurt aktiverade hypotalamus-hypofys-gonadaxeln till en nivå som är i enlighet med den prepubertala åldern.

När barn i en klinisk långtidsstudie fick behandling med leuprorelin i doser om högst 15 mg per månad i > 4 år fortsatte utvecklingen av de pubertala dragen efter avslutad behandling. När 20 kvinnliga prövningsdeltagare följdes upp till vuxen ålder var menstruationscykeln normal hos 80 %, och hos 7 av 20 prövningsdeltagare konstaterades totalt 12 graviditeter, inklusive flerbördsgraviditeter hos 4 prövningsdeltagare.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten för leuprorelinacetat efter subkutan administrering är jämförbar med den vid intramuskulär administrering. Den absoluta biotillgängligheten efter administrering av en dos på 7,5 mg har beräknats vara 90 %.

Hos patienter med prostatacancer var plasmakoncentrationen av leuprorelinacetat 0,7 ng/ml respektive 1,0 ng/ml en månad efter administrering av subkutana och intramuskulära enkeldoser om 3,75 mg respektive 7,5 mg. Det framkom inget som tydde på kumulation av läkemedlet. I en studie med kastrerade män bibehölls plasmakoncentrationen av leuprorelin i över en månad efter intramuskulär injektion med depotformen (7,5 mg).

Serumkoncentrationen av leuprorelinacetat mättes under 12 veckor efter administrering av en dos om 3,75 mg hos 11 premenopausala patienter med bröstcancer. Efter fyra veckor var koncentrationen över 0,1 ng/ml och den förblev stabil efter upprepade injektioner vid vecka 8 och 12. Det framkom inget som tydde på kumulation av läkemedlet.

Distributionsvolymen för leuprorelin efter en intravenös bolusinjektion hos manliga friska frivilliga var 27 l vid steady state. Bindningsgraden till plasmaproteiner *in vitro* varierade mellan 43 % och 49 %.

I en studie med manliga friska frivilliga var clearance 7,6 l/h efter administrering av en intravenös bolusinjektion på 1 mg, och den terminala halveringstiden var ca tre timmar i en tvåkompartmentmodell.

Djurstudier har visat att leuprorelinacetat metaboliseras till små inaktiva peptider – en pentapeptid (metabolit I), två tripeptider (metaboliterna II och III) och en dipeptid (metabolit IV) – som därefter genomgår ytterligare metabolism.

Plasmakoncentrationen av den största metaboliten (metabolit I) nådde sin högsta nivå (ca 6 % av det ursprungliga läkemedlets maximala koncentration) två till sex timmar efter administrering mätt hos fem patienter med prostatacancer efter administrering av depotformen av leuprorelinacetat. En vecka efter administrering var koncentrationen av metabolit I ca 20 % av medelkoncentrationen för leuprorelin.

Mindre än 5 % av en leuprorelinacetatdos på 3,75 mg som gavs till tre patienter utsöndrades i urinen som leuprorelinacetat och metabolit I under 27 dygn. Farmakokinetiken för leuprorelinacetat har inte undersökts hos patienter med lever- eller njursvikt.

Barn
Bild 1 visar serumnivåerna av leuprorelin efter administrering av en subkutan enkeldos (leuprorelinacetat i depotform, dosering på 30 mikrogram/kg). Maximala serumnivåer uppnås 60 minuter efter administrering (7,81 ± 3,59 ng/ml). AUC_{0-672} är 105,78 ± 52,40 ng • timme/ml.

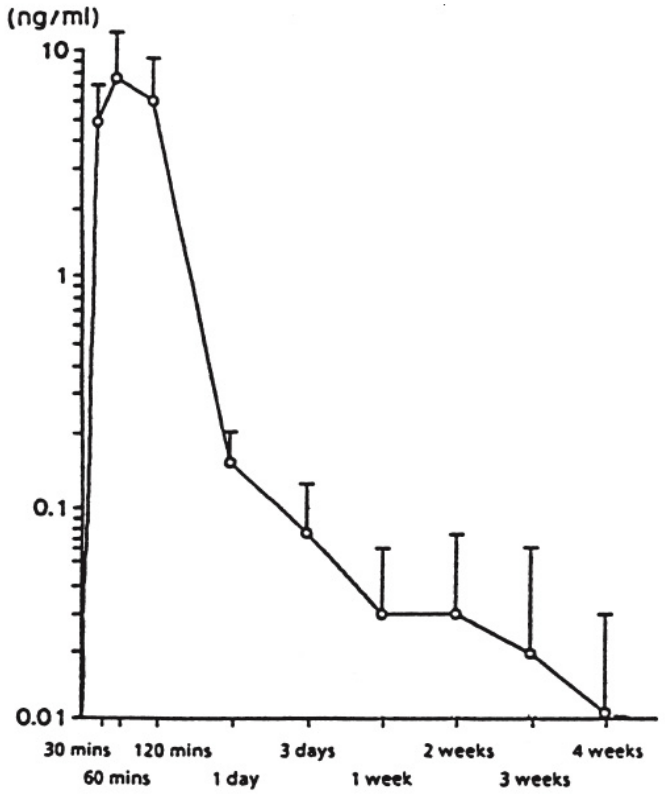


Bild 1: Serumnivåer av leuprorelin efter subkutan administrering av en enkeldos om 30 mikrogram/kg leuprorelinacetat i depotform (n = 6) (medelvärde ± standardavvikelse).

Bild 2 visar serumnivåerna av leuprorelin hos barn under de första 6 månaderna av behandlingen, när leuprorelinacetat i depotform administrerades subkutant med 3 månaders intervall (2 injektioner). Efter den första injektionen ökar serumnivåerna av leuprorelin, och maximala serumnivåer uppnås vid månad 4 (294,79 ± 105,42 pg/ml). Nivåerna minskar något fram till månad 6 (229,02 ± 103,33 pg/ml).

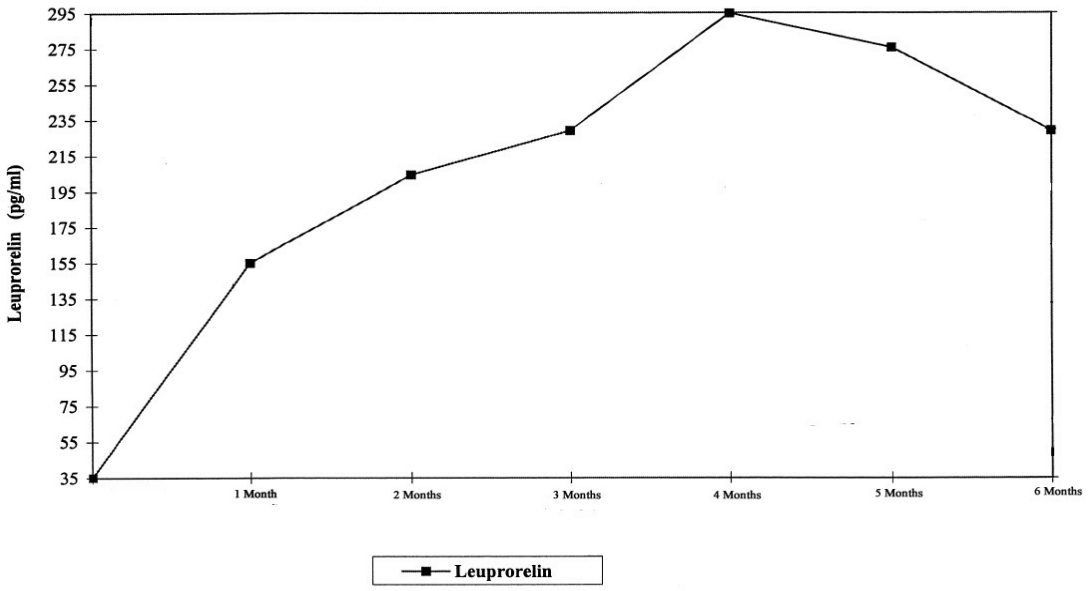


Bild 2: Serumnivåer av leuprorelin under de första 6 månaderna av behandlingen, när leuprorelinacetat i depotform administrerades med 3 månaders intervall (två subkutana injektioner, n = 42–43).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en studie på kaniner administrerades leuprorelinacetat som en månatlig enkeldos på 0,00024, 0,0024 respektive 0,024 mg/kg (1/300–1/3 av den högsta dosen för människa) given på dag sex av dräktigheten. Detta orsakade en dosberoende ökning av de mest betydande utvecklingsstörningarna hos fostren. I motsvarande studier på råtta kunde en ökning av malformationer hos fostren inte påvisas. Fosterdödligheten ökade och fostervikten minskade när de två större doserna gavs till kaniner och när den största dosen gavs till råttor. Effekterna på fosterdödlighet var en logisk följd av de förändringar i hormonnivåer som läkemedlet orsakade. Därför finns risk för utvecklingsstörningar hos fostret samt spontan abort, om läkemedlet används under graviditet.

Leuprorelin kan minska fertiliteten hos båda könen. Administrering av leuprorelinacetat till han- och honråttor i doser om 0,024, 0,24 och 2,4 mg/kg per månad under 3 månader (endast 1/300 av den beräknade månadsdosen för människa) orsakade atrofi av reproduktionsorganen och försämring av den reproduktiva funktionen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

3,75 mg:
Pulver: Poly(mjölksyra/glykolsyra) sampolymer, mannitol och gelatin.
Vätska: Karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, koncentrerad ättiksyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

11,25 mg och 30 mg:
Pulver: Polymjölksyra och mannitol.
Vätska: Karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, koncentrerad ättiksyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3,75 mg: 3 år. Den färdigberedda suspensionen är hållbar i 24 timmar.
11,25 mg: 3 år. Den färdigberedda suspensionen är hållbar i 12 timmar.
30 mg: 3 år. Den färdigberedda suspensionen är hållbar i 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 ºC. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningen innehåller:
1 tvåkammarspruta (glas, Ph. Eur. typ I) 3,75 mg med en 25 G-nål samt 11,25 mg och 30 mg med en 23 G-nål (rostfritt stål).
Proppen är gjord av silikoniserat klorbutylgummi, kolven av propylen. Kolvens ända är försedd med en packning av vattenabsorberande etylenvinylacetat eller polyvinylalkohol. 1 spritsudd.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Procren Depot PDS utgörs av en tvåkammarspruta med nål. Den ena kammaren innehåller antingen 3,75 mg, 11,25 mg eller 30 mg leuprorelinacetat i pulverform, och den andra kammaren innehåller 1 ml lösningsmedel. Sprutan ska hållas i upprätt ställning när injektionsvätskan bereds. Blandandet av pulvret och vätskan ska ske på ett lugnt sätt, så att läkemedlet löser sig jämnt i lösningen. I sprutans sida finns en inbuktning som underlättar upplösningen. Det rekommenderas att det färdiga läkemedlet injiceras omedelbart. Bruksanvisning finns i förpackningen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie Oy
Lokvägen 11 T 132
00520 Helsingfors
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3,75 mg: 19030
11,25 mg: 17246
30 mg: 23837

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

3,75 mg: 20.9.2004/19.4.2011
11,25 mg: 8.4.2003/19.4.2011
30 mg: 16.5.2008/19.4.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.08.2024