

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ELIGARD® 22,5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku, jossa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, sisältää 22,5 mg leuproreliiniasetaattia vastaten 20,87 mg leuproreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiokuiva-aine (ruisku B):

Esitäytetty ruisku, jossa on valkoista tai melkein valkoista jauhetta.

Liuotin (ruisku A):

Esitäytetty ruisku, jossa kirkasta, väritöntä tai kellertävää liuosta

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ELIGARD 22,5 mg on tarkoitettu hormonista riippuvan pitkälle edenneen eturauhassyövän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus aikuisilla miehillä

ELIGARD tulee antaa terveydenhoitohenkilöstön valvonnassa, jolla on tarvittava asiantuntemus hoitovasteen seuraamiseen.

ELIGARD 22,5 mg annetaan kerta-injektiona ihon alle kolmen kuukauden välein. Injektoidusta liuoksesta muodostuu kiinteä depot-vaikutteinen lääkevalmiste, josta leuproreliiniasetaattia vapautuu kolmen kuukauden ajan.

Yleensä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito ELIGARD 22,5 mg –valmisteella merkitsee pitkää hoitoa, jota ei

tule lopettaa remission eikä tilanteen korjaantumisen tapahtuessa.

Vastetta ELIGARD 22,5 mg -valmisteelle tulee seurata kliinisten parametrien perusteella ja määrittämällä prostataspesifisen antigeenin (PSA) pitoisuus seerumissa. Kliinisissä lääketutkimuksissa on todettu, että testosteronipitoisuus kohoaa ensimmäisten kolmen päivän aikana suurimmalla osalla potilaista, joille ei ole tehty orkiektomia, ja laskee sitten alle kastreatioitasen 3 – 4 viikon kuluessa. Kastreatioitaso säilyi niin kauan kuin lääkehoito jatkui (testosteronin kohoamista <1 %:lla). Jos potilaan vaste näyttää suboptimaaliselta on varmistettava, että testosteronipitoisuudessa päästään tai pysytään kastreatioitasolle.

Antotapa

Kahden esitätetyn steriilin ruiskun sisältö sekoitetaan juuri ennen kuin ELIGARD 22,5 mg annetaan ihonalaisena injektiona.

Sekoitusohjeet: ks. kohta 6.6.

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

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

Lapset ja nuoret

Tietoja käytöstä lasten (alle 18-vuotiaiden) lääkkeeksi ei ole (ks. myös kohta 4.3)

Annoksen muuttaminen erityisryhmissä

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys leuproreliiniasetaatille, muille GnRH-agonisteille tai apuaineelle.

Potilaat, joille on aiemmin tehty orkiektomia (kuten muillakin GnRH-agonisteilla, ELIGARD 22,5 mg ei alenna seerumin testosteronipitoisuutta enempää kirurgisen kastreation jälkeen).

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

ELIGARD 22,5 mg on vasta-aiheinen naisilla ja lapsipotilailla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden GnRH-agonistien tapaan leuproreliiniasetaatti aiheuttaa seerumin testosteronin, dihydrotestosteronin ja hapanfosfataasin pitoisuuksien ohimenevää kohoamista ensimmäisen hoitoviikon aikana. Potilailla voi esiintyä oireiden pahenemista tai ilmaantua uusia oireita kuten luukipua, neuropatiaa, hematuriaa tai virtsanjohtimen tai virtsarakon suun ahtautta (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 kastreation jälkeen ELIGARD 22,5 mg ei alenna seerumin testosteronipitoisuutta enempää

miespuolisilla potilailla.

Virtsanjohtimen ahtautta ja selkäytimen pinnettä, joka voi aiheuttaa paralyysin ja mahdollisesti hengenvaarallisia komplikaatioita, on ilmoitettu GnRH-agonistien käytön yhteydessä. Jos kehityy selkäytimen pinnettä tai munuaisten vajaatoiminta, nämä komplikaatiot on hoidettava tavanomaiseen tapaan. Potilaita, joilla on nikama- ja/tai aivometastaaseja, ja potilaita, joilla on virtsatieahtaus, tulee seurata tarkasti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana.

Osalla potilaista on kasvaimia, jotka eivät reagoi hormonihoitoon. Kliinisen parantumisen puuttuminen adekvaatista testosteronisuppressiosta huolimatta on merkki siitä, että potilas ei hyödy ELIGARD 22,5 mg -hoidon jatkamisesta.

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

Antiandrogenihoito lisää merkittävästi osteoporoosiin liittyvien luunmurtumien 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 luunmurtumien riski on yleensä suurempi kuin patologisten murtumien riski.

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

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, näköhäiriöinä, oftalmoplegiana, mielentilan muutoksina ja joskus kardiovaskulaarisena kollapsina. Välitön lääkärinhoito on välttämätöntä.

Varotoimet

Glukoositoleranssin muutoksia on ilmoitettu joillakin GnRH-agonistihoidon saavilla potilailla. Diabetespotilaita on syytä seurata tiheämmin ELIGARD 22,5 mg -hoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

ELIGARD 22,5 mg valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä lääketeraktiotutkimuksia. Leuproreliiniasetaatin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole ilmoituksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei oleellinen, sillä ELIGARD 22,5 mg on vasta-aiheinen naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ELIGARD 22,5 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 22,5 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 kuumia aaltoja esiintyy n. 58 %:lla potilaista.

Seuraavia haittatapahtumia ilmoitettiin ELIGARD-valmisteeseen 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), 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
harvinainen	poikkeavat tahattomat liikkeet
<i>Verisuonisto</i>	
hyvin yleinen	kuumat aallot
melko harvinainen	hypertensio, hypotensio
harvinainen	pyörtyminen
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
melko harvinainen	nenän vuotaminen, dyspnea
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
yleinen	pahoinvointi, ripuli
melko harvinainen	ummetus, suun kuivuus, ruoansulatushäiriö, oksentelu
harvinainen	ilmavaivat, röyhtäily
<i>Iho ja ihonalainen kudος</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
melko harvinainen	selkäkipu, lihaskouristukset
<i>Munuaiset ja virtsatie</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
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, jäykkyys, heikkous
melko harvinainen	pistoskohdan kutina, letargia, kipu, kuumeilu
harvinainen	injektiokohdan haava
hyvin harvinainen	injektiokohdan kuolio
<i>Veri ja imukudos</i>	
yleinen	hematologiset muutokset
<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, lihasheikkous, ihotunnon muutokset, vilunväristykset, perifeerinen huimaus, ihottuma, amnesia ja näköhäiriöt. Hypofyysiadenooman infarktaatiota on harvoin todettu lyhyt- ja pitkäaikaisen GnRH-agonistikäytön yhteydessä. Harvinaisena on ilmoitettu trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Muutoksia glukoositoleranssissa on raportoitu.

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

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

Luuntiheyden muutokset

Luuntiheyden pienenemistä on ilmoitettu lääketieteellisessä kirjallisuudessa miehillä, joille on tehty orkiektomia tai joita on hoidettu GnRH-agonisteilla. 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 nikamametaastaasit ja/tai virtsatieahtausta tai hematuria pahenevat, voi ilmetä neurologisia oireita kuten alaraajojen heikkoutta ja/tai parestesioita tai virtsatieoireiden pahenemista.

4.9 Yliannostus

ELIGARD 22,5 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 kastraatiotason (≤ 50 ng/dl). Nämä pitoisuuksien alenemiset tapahtuvat 3 – 5 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Keskimääräinen testosteronitaso 6 kuukauden kohdalla on $10.1 (\pm 0.7)$ ng/dl, joka on verrattavissa molemminpuolisen orkiektomian jälkeen mitattavaan tasoon. Kaikki kliiniseen tutkimukseen osallistuneet, 22,5 mg leuproreliinia saaneet potilaat saavuttivat kastraatiotason 5 viikossa; 99 % 28:n päivään mennessä. Huomattavalla enemmistöllä potilaista mitatut testosteronitasot olivat alle 20 ng/dl, vaikka alhaisista tasoista koituvaa hyötyä ei olekaan vielä vahvistettu. PSA-arvot laskivat 98 %:lla kuuden kuukauden aikana.

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

Kasvainten kokoa ei suoraan mitattu kliinisen tutkimuksen aikana, mutta epäsuora edullinen vaste kasvaimen kokoon todettiin 98 %:lla, joilla PSA-keskiarvo laski ELIGARD 22,5 mg -valmistetta käytettäessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Potilailla, joilla on pitkälle edennyt eturauhassyöpä, keskimääräiset leuproreliinipitoisuudet seerumissa kohoavat ensimmäisestä pistoksesta alkaen 127:ään ng/ml:ssa 4,6 tuntia (C_{max}) injektion jälkeen. Ensimmäisestä injektioista alkaen jokaisen pistoksen jälkeen (tasannevaihe 3-84 päivää kunkin annoksen jälkeen) pitoisuudet seerumissa pysyvät suhteellisen vakioina (0,2 – 2 ng/ml). Merkkejä kumuloitumisesta 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.

Erittyminen: Erittymistä ei ELIGARD-valmisteella ole tutkittu.

Lääkeaineen metaboliatutkimuksia ei ELIGARD-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

Liuotin (ruisku A): Poly(DL-laktaattiglykolaatti) (75:25)
N-metyylipyrrolidoni

Kuiva-aine (ruisku B): -

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

Alustan tai suuren ulomman alumiinipussin ensimmäisen avaamisen jälkeen on injektiokuiva-aine ja liuotin 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.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kaksi esitäytettyä, syklistä olefiinikopolymeeristä/ polypropyleenistä valmistettua ruiskua, joista toinen sisältää kuiva-aineen (ruisku B) ja toinen liuottimen (ruisku A). Nämä kaksi ruiskua yhdessä muodostavat sekoitusjärjestelmän.

Ruiskussa A on termoplastisesta kumista valmistettu männänkärki ja polyetyleenistä tai polypropyleenistä valmistettu Luer-Lok-suojus. Ruiskun kärjen suojus ja ruiskun B männänkärjet ovat klorobutyylilikumia. Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

- Pakkaus, jossa isossa alumiinisessa pussissa 2 alumiinipussia, 20 gaugen steriili neula ja silikonikuivikepussi. Toinen pussi sisältää yhden esitätetyn polypropyleeniruiskun A ja männän. Toinen pussi sisältää yhden esitätetyn, syklistä olefiinikopolymeeristä valmistetun ruiskun B.
- Pakkaus, jossa kaksi lämpömuovattua alustaa pahvikotelossa. Toinen alusta sisältää yhden esitätetyn polypropyleeniruiskun A, pidemmän männän ja kuivikepussin. Toinen alusta sisältää esitätetyn, syklistä olefiinikopolymeeristä valmistetun ruiskun B, 20 gaugen steriilin neulan ja silikonikuivikepussin.
- Pakkaus, jossa 2 x 2 esitätetyn polypropyleeniruiskun/ syklistä olefiinikopolymeeriruiskun pakkausta (1 x ruisku A; 1 x ruisku B).

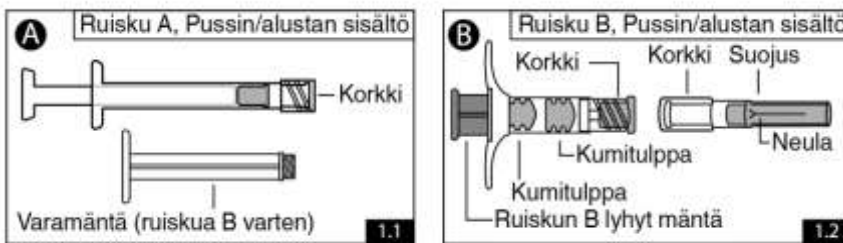
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

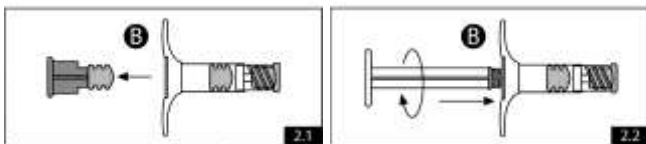
Anna tuotteen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

Valmisteile potilas injektiota varten ennen valmisteen käyttövalmiiksi saattamista seuraavien ohjeiden mukaan.

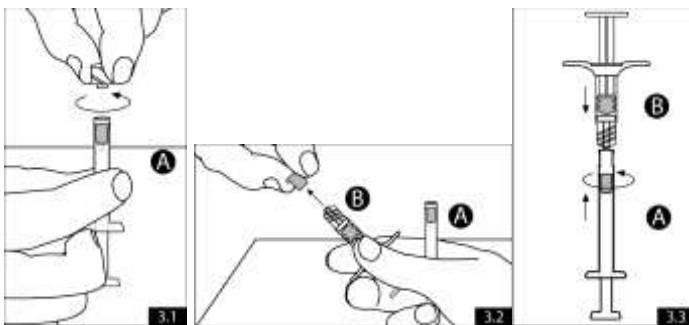
1. Avaa ulommainen pussi tai alusta (revi folio auki kulmasta, jossa on pieni kupla) ja tyhjennä sisältö puhtaalle alustalle (kaksi pussia tai alustaa, joissa ruisku A (kuva 1.1) ja ruisku B (kuva 1.2)). Heitä kuivikepussit pois. Huom: ruiskujen ja neulan kuvat eivät vastaa oikeaa kokoa.



2. Poista lyhyt sininen männänvarsi (älä kierrä) ja siinä oleva tulppa ruiskusta B ja heitä ne pois (kuva 2.1). Kierrä varovasti pidempi valkoinen varamäntä ruiskussa B olevaan harmaaseen tulppaan (kuva 2.2).



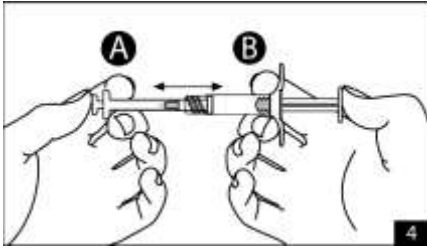
3. Pidä ruiskua A pystyasennossa vuotamisen estämiseksi ja kierrä ruiskun A kirkas korkki auki (kuva 3.1). Poista ruiskun B harmaa kumikorkki (kuva 3.2). Yhdistä ruiskut painamalla ja kiertämällä, kunnes ne ovat kunnolla kiinni (kuva 3.3). **Älä kierrä liian tiukalle.** Neula ei kiinnity kunnolla, jos nestettä on vuotanut ulos.



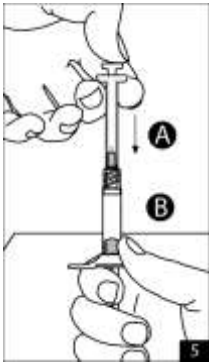
4. Siirrä ruiskun A sisältö leuproreliiniasetaattia sisältävään ruiskuun B. Sekoita perusteellisesti edestakaisin ruiskujen kesken pitäen ruiskut vaaka-asennossa (noin 60 kertaa), jotta saat tasaisen liuoksen (kuva 4). Älä taivuta ruiskuja. Huolellisen sekoittamisen jälkeen muodostuu viskoosinen, väriltään väritön, valkoinen tai

kellertävä liuos (häivähdys valkoisesta kellertävään).

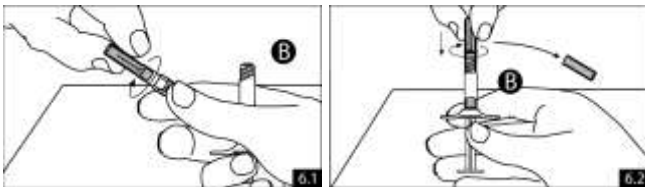
Huom: Sekoittaminen on tehtävä ohjeiden mukaan. Ravistamalla valmiste EI sekoitu riittävästi.



5. Pidä ruiskut pystyasennossa siten, että ruisku B on alempana. Ruiskujen pitäisi pysyä tiukasti yhdessä. Vedä sisältö ruiskuun B (lyhyt, leveä ruisku) painamalla ruiskun A mäntää ja vetämällä kevyesti ruiskun B männästä. Irrota ruiskut toisistaan painaen samalla ruiskun A mäntää (kuva 5). Varmista, ettei liuosta valu ulos, sillä neula ei tällöin kiinnity kunnolla. HUOM: Valmisteeseen jää pieniä ilmakuplia, mikä on asiaankuuluvaa.



6. Pidä ruisku B pystyasennossa. Poista korkki steriilistä neulasta kiertämällä sitä (kuva 6.1). Kiinnitä neula ruiskuun B (kuva 6.2) työntämällä kevyesti ja kääntämällä neulaa, kunnes se on tiukasti paikoillaan. **Älä kierrä liian tiukalle.** Poista neulansuojus ennen valmisteen antamista.



7. Käytä välittömästi käyttöön valmistamisen jälkeen, sillä liuoksen viskositeetti lisääntyy ajan myötä. **Vain kerta-annosta varten. Käyttämätön liuos on hävitettävä.**

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma a/s, Kajakvej 2, 2770 Kastrup, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

19917

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2011