

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ELIGARD® 7,5 mg injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esitäytetty ruisku, jossa injektiokuiva-ainetta liuosta varten, sisältää 7,5 mg leuproreliiniasetaattia, vastaten 6,96 mg leuproreliinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Injektiokuiva-aine (ruisku B):

Esitäytetty ruisku, jossa valkoista tai melkein valkoista jauhetta

Liuotin (ruisku A):

Esitäytetty ruisku, jossa kirkasta, väritöntä tai kellertävää liuosta

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ELIGARD 7,5 mg on tarkoitettu hormonista riippuvan pitkälle edenneen eturauhassyövän hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus aikuisilla miehillä

ELIGARD 7,5 mg tulee antaa terveydenhoitohenkilöstön valvonnassa, jolla on tarvittava asiantuntemus hoitovasteen seuraamiseen.

ELIGARD 7,5 mg annetaan kerta-injektiona ihon alle kuukauden välein. Injisoidusta liuoksesta muodostuu kiinteä depot-vaikutteinen lääkevalmiste, josta leuproreliiniasetaattia vapautuu kuukauden aikana.

Yleensä pitkälle edenneen eturauhassyövän hoito ELIGARD 7,5 mg -valmisteella merkitsee pitkää hoitoa, jota ei tule lopettaa remission eikä tilanteen korjaantumisen yhteydessä.

Vastetta ELIGARD 7,5 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 orkiektomiaa, ja laskee sitten alle kastroatiotason 3–4 viikon kuluessa. Kastroatiotasoa säilyi niin kauan kuin lääkehoito jatkui (testosteronin kohoamista <1 %:lla). Jos potilaan vaste näyttää suboptimaaliselta, on varmistettava, että testosteronipitoisuudessa päästään tai pysytään kastroatiotasolle.

Antotapa

Kahden esitäytetyn steriilin ruiskun sisältö sekoitetaan juuri ennen kuin ELIGARD 7,5 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 7,5 mg ei alenna seerumin testosteronipitoisuutta enempää kirurgisen kastration jälkeen).

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

ELIGARD 7,5 mg on vasta-aiheinen naisilla ja lapsipotilailla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muiden GnRH-agonistien tapaan leuproreliiniasetaatti aiheuttaa seerumin testosteronin, dihydrotestosteronin ja hapanosfataasin 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 antiandrogeenin antamista lisäksi tulee harkita, aloittaen 3 päivää ennen leuproreliinihoidon aloittamista ja jatkaen hoidon ensimmäisten 2 - 3 viikon aikana. Tämän on todettu estävän alussa tapahtuvan testosteronin nousun jälkivaikutuksia.

Kirurgisen kastration jälkeen ELIGARD 7,5 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 kehittyy selkäytimen pinnetila tai munuaisten vajaatoiminta, nämä komplikaatiot on hoidettava tavanomaiseen tapaan.

Potilaita, joilla on nikama- ja/tai aivometastaaseja, ja potilaita, joilla on virtsatieahtauma, 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 7,5 mg -hoidon jatkamisesta.

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

Antiandrogeenihoidon lisäksi 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 hoitettu 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 lääkärihoito on välttämätöntä.

Varotoimet

Glukoositoleranssin muutoksia on ilmoitettu joillakin GnRH-agonistihoitoa saavilla potilailla. Diabetespotilaita on syytä seurata tiheämmin ELIGARD 7,5 mg -hoidon aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

ELIGARD 7,5 mg valmisteella ei ole tehty farmakokineettisiä lääkeinteraktiotutkimuksia. Leuproreliiniasetaatin yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole ilmoituksia.

4.6 Raskaus ja imetys

Ei oleellinen, sillä ELIGARD 7,5 mg on vasta-aiheinen naisilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia ELIGARD 7,5 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-hoidon yhteydessä tavattavat haittavaikutukset johtuvat lähinnä leuproreliinin spesifisestä farmakologisesta vaikutuksesta eli tiettyjen hormonipitoisuuksien nousuista ja laskuista. Yleisimmin ilmoitettuja haittatapahtumia ovat kuumat aallot, huonovointisuus, pahoinvointi ja väsymys sekä ohimenevä paikallinen pistoskohdan ärsytys. Lievinä tai kohtalaisina kuumia aaltoja esiintyy n. 58 %:lla potilaista.

Seuraavia haittatapahtumia ilmoitettiin ELIGARD-valmisteen kliinisissä lääketutkimuksissa potilailla, joilla oli pitkälle edennyt eturauhassyöpä. Haittavaikutusten esiintymistiheys luokitellaan seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), 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, infertiliteetti, rintojen liikakasvu
melko harvinainen	gynekomastia, impotenssi, kiveshäiriö
harvinainen	kipu rinnoissa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
hyvin yleinen	väsymys, 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 leuproreliiniasetaattihoiton yhteydessä yleisesti ilmoitettuja haittatapahtumia ovat ääreisosien turvotus, keuhkoembolia, palpitaatiot, myalgia, lihasheikkous, ihotunnon muutokset, vilunväristykset, perifeerinen huimaus, ihottuma, amnesia ja näköhäiriöt. Hypofyysiperäisen adenooman infarktaatiota on harvoin todettu lyhyt- ja pitkäaikaisen GnRH-agonistikäytön yhteydessä. Harvinaisena haittatapahtumana on ilmoitettu trombosytopeniaa ja leukopeniaa. Muutoksista 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 nikamametaastasiat ja/tai virtsatieahtausta tai hematuria pahenevat, voi ilmetä neurologisia oireita kuten alaraajojen heikkoutta ja/tai parestesioita tai virtsatieoireiden pahenemista.

4.9 Yliannostus

ELIGARD 7,5 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 gonadotropiinituotantoa ja estää miehen steroidintuotantoa kiveksissä. Tämä vaikutus kumoutuu kun lääkitys lopetetaan. Analogi on kuitenkin potentimpi kuin luonnollinen hormoni ja testosteronitasojen palautuminen saattaa vaihdella eri potilaiden välillä.

Leuproreliiniasetaatin anto aiheuttaa aluksi luteinisoivan hormonin (LH) ja follikkeleja stimuloivan hormonin (FSH) pitoisuuksien nousun veressä, mikä johtaa gonadosteroidien testosteronin ja dihydrotestosteronin pitoisuuksien ohimenevään kohoamiseen miehillä. Jatkuva leuproreliiniasetaatin anto saa aikaan LH- ja FSH-pitoisuuksien laskun. Miehellä testosteronipitoisuus laskee alle kastroatiotason (≤ 50 ng/dl). Nämä pitoisuuksien alenemiset tapahtuvat 3 – 5 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. Keskimääräinen testosteronitaso 6 kuukauden kohdalla on $6.1 (\pm 0,4)$ ng/dl, joka on verrattavissa molemmipuolisen orkiektomian jälkeen mitattavaan tasoon. Kaikki kliniseen tutkimukseen osallistuneet potilaat saavuttivat kastroatiotason 6 viikossa; 94 % 28:nteen päivään mennessä ja 98 % 35:nteen mennessä. Huomattavalla enemmistöllä potilaista mitatut testosteronitasot olivat alle 20 ng/dl, vaikka alhaisista tasoista koituvaa hyötyä ei olekaan vielä vahvistettu. PSA-arvot laskivat 94 %: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 94 %:lla, joilla PSA-keskiarvo laski ELIGARD 7,5 mg -valmistetta käytettäessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Potilailla, joilla on pitkälle edennyt eturauhassyöpä, keskimääräiset leuporeliinipitoisuudet seerumissa kohoavat ensimmäisestä pistoksesta alkaen 25,3:een ng/ml:ssa 4 – 8 tuntia (C_{max}) injektion jälkeen. Ensimmäisestä injektioista alkaen jokaisen pistoksen jälkeen (tasannevaihe 2 - 28 päivää kunkin annoksen jälkeen) pitoisuudet seerumissa pysyvät suhteellisen vakioina (0,28 – 1,67 ng/ml). Merkkejä kumuloitumisesta jatkuvassa annostelussa ei ole.

Jakautuminen: Laskimoon annetun bolusinjektion jälkeen leuporeliinin 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 leuporeliiniasetaattibolus 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 leuporeliiniasetaatilla todettiin molempien sukupuolten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia, jotka olivat tunnettujen farmakologisten ominaisuuksien perusteella odotettavissa. Nämä vaikutukset näyttivät korjautuvan hoidon lopettamisen ja tietyn regeneraatioajan jälkeen. Leuporeliiniasetaatin ei todettu olevan teratogeeninen. Alkiotoksisuutta/kuolleisuutta havaittiin kaneilla. Tämä havainto on leuporeliiniasetaatin 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.

Leuporeliiniasetaatin ja yhden kuukauden hoitoon tarkoitettun 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)(50:50)
N-metyylipyrrolidoni

Kuiva-aine (ruisku B): -

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

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 klorobutyylikumia. Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana:

- Pakkaus, jossa isossa alumiinisessa pussissa 2 alumiinipussia, 20 gaugen steriili neula ja silikonikuivikepussi. Toinen pussi sisältää yhden esitäytetyn polypropyleeniruiskun A ja männän. Toinen pussi sisältää yhden esitäytetyn, syklistä olefiinikopolymeeristä valmistetun ruiskun B.
- Pakkaus, jossa kaksi lämpömuovattua alustaa pahvikotelossa. Toinen alusta sisältää yhden esitäytetyn polypropyleeniruiskun A, pidemmän männän ja kuivikepussin. Toinen alusta sisältää esitäytetyn, syklistä olefiinikopolymeeristä valmistetun ruiskun B, 20 gaugen steriilin neulan ja silikonikuivikepussin.
- Pakkaus, jossa 3 x 2 esitäytetyn polypropyleeniruiskun/syklisen olefiinikopolymeeriruiskun pakkausta (1 x ruisku A; 1 x ruisku B).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

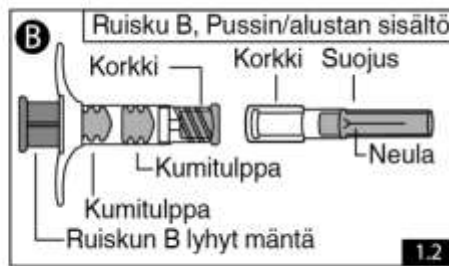
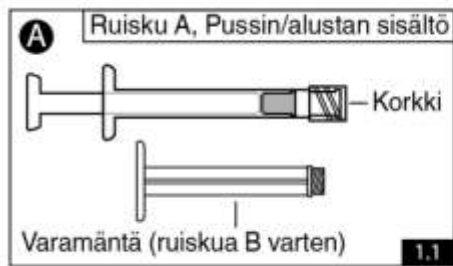
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Anna tuotteen lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä.

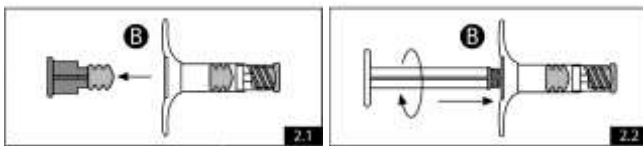
Valmistele potilas injektiota varten ennen valmisteen käyttövalmiiksi saattamista seuraavien ohjeiden mukaan.

1. Avaa ulomainen 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.

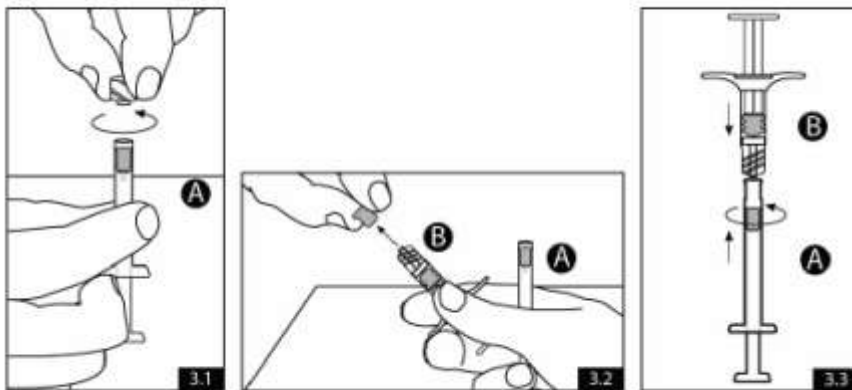
Huom: ruiskujen ja neulan kuvat eivät vastaa oikeaa kokoa.



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).

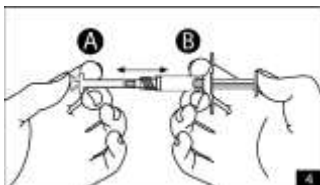


3. Pidä ruiskua A pystyasennossa vuotamisen estämiseksi ja kierrä ruiskun A kirkas korkki auki (kuva 3.1). Poista ruiskun B harmaa kumikorkki (kuva 3.2). Yhdistä ruiskut painamalla ja kiertämällä, kunnes ne ovat kunnolla kiinni (kuva 3.3). **Älä kierrä liian tiukalle.** Neula ei kiinnity kunnolla, jos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

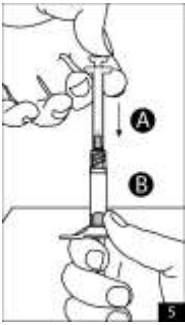


4. Siirrä ruiskun A sisältö leuproreliiniasetaattia sisältävään ruiskuun B. Sekoita perusteellisesti edestakaisin ruiskujen kesken pitäen ruiskut vaaka-asennossa (noin 60 kertaa), jotta saat tasaisen liuoksen (kuva 4). Älä taivuta ruiskuja. Huolellisen sekoittamisen jälkeen muodostuu viskoosinen, väriltään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

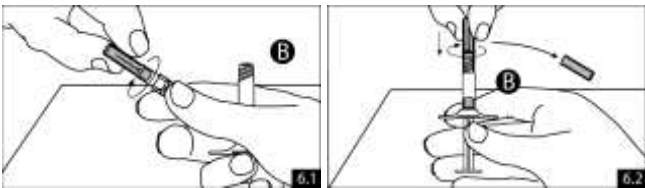
Huom: Sekoittaminen on tehtävä ohjeiden mukaan. Ravistamalla valmiste EI sekoitu riittävästi.



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

19916

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.11.2011