

1. LEGEMIDLETS NAVN

ELIGARD 45 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt sprøyte med pulver til injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 45 mg leuprorelinacetat, tilsvarende 41,7 mg leuprorelin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Pulver (sprøyte B):

Ferdigfylt sprøyte med hvitt til off-white pulver

Oppløsningsvæske (sprøyte A):

Ferdigfylt sprøyte med en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ELIGARD 45 mg er indisert for behandling av hormonfølsom prostatakraft i avansert stadium og for behandling av lokalisert og lokalavansert hormonfølsom prostatakraft med høy risiko, i kombinasjon med strålebehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne menn

ELIGARD 45 mg bør administreres etter anvisning fra en lege med relevant erfaring fra overvåking av behandlingsrespons.

ELIGARD 45 mg gis som en subkutan enkeltinjeksjon hver sjette måned. Den injiserte oppløsningen danner et depot i form av en fast masse som sikrer kontinuerlig frigjøring av leuprorelinacetat i en periode på seks måneder.

Behandling av prostatakraft i avansert stadium med ELIGARD 45 mg er en langsiktig behandling, og behandlingen skal ikke avbrytes ved remisjon eller bedring av tilstanden.

ELIGARD 45 mg kan brukes som neoadjuvant eller adjuvant behandling i kombinasjon med strålebehandling ved lokalisert og lokalavansert prostatakraft med høy risiko.

Responsen på ELIGARD 45 mg må overvåkes ved kliniske parametre og ved å måle serumnivået av prostataspesifikt antigen (PSA). Kliniske studier har vist at testosteronnivåene økte i de 3 første dagene av behandlingen hos størstedelen av ikke-kastrerte pasienter, og sank deretter til under nivået for medisinsk kastrering i løpet av 3–4 uker. Da dette nivået var nådd, holdt det seg slik så lenge legemiddelbehandlingen varte (< 1 % testosterongjennombrudd). Hvis pasientens respons viser seg å

være suboptimal, bør det bekreftes at verdiene av serumtestosteron har nådd eller holder seg på kastrasjonsnivå. Ettersom manglende effekt kan oppstå ved ukorrekt tilberedning, rekonstituering eller administrasjon, skal testosteronnivåene evalueres ved tilfeller av mistenkt eller kjent feil i håndteringen (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft som ikke er kirurgisk kastret, og som behandles med en GnRH-agonist, som leuprorelin, og som er aktuelle for behandling med androgenbiosyntese-hemmere eller androgenreseptor-hemmere, kan behandlingen med en GnRH-agonist videreføres.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ELIGARD 45 mg hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått (se også pkt. 4.3).

Spesielle pasientgrupper

Det er ikke blitt utført noen kliniske studier på pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Administrasjonsmåte

ELIGARD 45 mg skal kun tilberedes, rekonstitueres og administreres av helsepersonell som er kjent med disse prosedyrene. Instruksjonene om rekonstituering og administrering skal følges nøye (se pkt. 4.4 og 6.6). Dersom produktet ikke tilberedes korrekt, skal det ikke administreres.

Innholdet i de to ferdigfylte sterile sprøytene må blandes umiddelbart før ELIGARD 45 mg administreres som subkutan injeksjon.

På bakgrunn av data fra dyreforsøk må intraarteriell eller intravenøs injeksjon unngås.

På samme måte som ved bruk av andre legemidler som gis ved subkutan injeksjon, bør injeksjonsstedet varieres over tid.

4.3 Kontraindikasjoner

ELIGARD 45 mg er kontraindisert hos kvinner og barn.

Overfølsomhet overfor leuprorelinacetat, andre GnRH-agonister eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som tidligere har gjennomgått kastrasjon (som med andre GnRH-agonister medfører ikke ELIGARD 45 mg ytterligere fall i serumtestosteron etter kirurgisk kastrasjon).

Som eneste behandling av prostatakreftpasienter med ryggmargskompresjon eller tegn på ryggmargsmetastaser (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Riktig rekonstituering: Tilfeller av håndteringsfeil som kan oppstå når som helst under klargjøringsprosessen, og som potensielt kan føre til manglende effekt, er blitt rapportert. Instruksjonene om rekonstituering og administrering skal følges nøye (se pkt. 6.6). Ved tilfeller om mistanke eller kjent håndteringsfeil, bør pasientene overvåkes hensiktsmessig (se pkt. 4.2).

Androgen deprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet:

Hos pasienter som har en tidligere historie med eller risikofaktorer for QT-forlengelse, og hos pasienter som samtidig får legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5), skal legene

vurdere nytte-/risikoforholdet, inkludert potensialet for Torsade de pointes, før start av ELIGARD 45 mg.

Kardiovaskulære sykdommer: Det er rapportert om økt risiko for å utvikle myokardinfarkt, plutselig hjertedød og slag i forbindelse med bruk av GnRH-agonister hos menn. Risikoen synes lav basert på de rapporterte oddsforholdene og bør vurderes nøye sammen med kardiovaskulære risikofaktorer når det bestemmes en behandling for pasienter med prostatakreft. Pasienter som behandles med GnRH-agonister, bør overvåkes med henblikk på symptomer og tegn som tyder på utvikling av kardiovaskulær sykdom, og behandles i tråd med aktuell klinisk praksis.

Forbigående testosteronstigning: Leuprorelinacetat forårsaker, på samme måte som andre GnRH-agonister, en forbigående økning i serumkonsentrasjonen av testosteron, dihydrotestosteron og sur fosfatase i den første behandlingsuken. Pasienter kan få forverring i symptomer eller nye symptomer, bl.a. skjelettsmerter, nevropati, hematuri eller obstruksjon av urinrør eller blære (se pkt. 4.8). Disse symptomene svekkes vanligvis etter hvert som behandling fortsetter.

Man bør vurdere å gi et egnet antiandrogen i tillegg 3 dager før leuprorelinbehandlingen og i de første 2-3 ukene av behandlingen, da dette forhindrer eventuelle ettervirkninger av testosteronøkningen initialt.

Etter kirurgisk kastrasjon fører ikke ELIGARD 45 mg til ytterligere reduksjon av serumkonsentrasjonen av testosteron hos mannlige pasienter.

Beintetthet: I medisinsk litteratur har det vært rapportert om redusert beintetthet hos menn som har gjennomgått kirurgisk kastrasjon, eller som har fått behandling med GnRH-agonister (se pkt. 4.8). Behandling med antiandrogener øker risikoen for brudd betraktelig som følge av osteoporose. Det foreligger begrenset data om dette emnet. Brudd som følge av osteoporose ble observert hos 5 % av pasientene etter 22 måneders farmakologisk androgen deprivasjonsbehandling og hos 4 % av pasientene etter 5–10 års behandling. Risikoen for brudd som følge av osteoporose er generelt høyere enn risikoen for patologiske brudd.

Foruten langvarig mangel på testosteron kan økt alder, røyking, alkoholinntak, overvekt og manglende fysisk aktivitet ha innvirkning på utviklingen av osteoporose.

Pituær apopleksi: Etter markedsføringen er det rapportert om sjeldne tilfeller av pituitær apopleksi (et klinisk syndrom sekundært til blødninger i hypofysen) etter administrering av GnRH-agonister, der flesteparten forekom innen 2 uker etter første dose, og enkelte innen første time. I disse tilfellene gav den pituitære apopleksien seg utslag i symptomer som plutselig hodepine, oppkast, synsforandringer, oftalmoplegi, endring i mental tilstand og noen ganger kardiovaskulær kollaps. Umiddelbart legetilsyn er påkrevet.

Hyperglykemi og diabetes: Det er rapportert om hyperglykemi og økt risiko for å utvikle diabetes hos menn som har fått GnRH-agonister. Hyperglykemi kan arte seg som utvikling av diabetes mellitus eller forverring av glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes. Mål blodsukker og/eller glykosylert hemoglobin (HbA1c) regelmessig hos pasienter som får en GnRH-agonist, og gi behandling i tråd med aktuell praksis for hyperglykemi eller diabetes.

Krampeanfall: Det er observert krampeanfall etter markedsføring hos pasienter med eller uten tidligere predisponerende faktorer som får behandling med leuprorelinacetat. Krampeanfall behandles i henhold til gjeldende klinisk praksis.

Idiopatisk intrakranial hypertensjon: Idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med leuprorelin. Pasienter skal advares om tegn og symptomer på idiopatisk intrakranial hypertensjon, herunder alvorlig eller stadig tilbakevendende hodepine, synsforstyrrelser og tinnitus. Hvis idiopatisk intrakranial hypertensjon oppstår, bør det vurderes å avslutte behandlingen med leuprorelin.

Andre hendelser: Ved bruk av GnRH-agonister er det blitt rapportert om tilfeller av urinlederobstruksjon og ryggmargskompresjon, som kan føre til lammelser med eller uten fatale komplikasjoner. Hvis det utvikles ryggmargskompresjon eller nedsatt nyrefunksjon, må standard behandling av disse komplikasjonene igangsettes.

Pasienter med rygggrads- og/eller hjernemetastaser og pasienter med urinveisobstruksjon må følges nøye opp i de første behandlingsukene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke utført noen farmakokinetiske interaksjonsstudier med ELIGARD 45 mg. Det foreligger ingen rapporter om interaksjoner mellom leuprorelinacetat og andre legemidler.

Ettersom androgen deprivasjonsterapi kan forlenge QT-intervallet, må det gjøres en grundig vurdering før samtidig bruk av ELIGARD 45 mg og legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet eller legemidler som kan indusere Torsade de pointes, slik som antiarytmiske legemidler klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moksifloksacin, antipsykotika, osv. (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant fordi ELIGARD 45 mg er kontraindisert hos kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser på ELIGARD 45 mg vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Evnen til å kjøre bil og betjene maskiner kan påvirkes på grunn av utmattelse, svimmelhet og synsforstyrrelser som mulige bivirkninger av behandlingen eller som et resultat av den underliggende sykdommen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene ved bruk av ELIGARD 45 mg skyldes hovedsakelig den spesifikke farmakologiske virkningen av leuprorelinacetat, nemlig økning og reduksjon i ulike hormonnivåer. De hyppigst rapporterte bivirkningene er hetetokter, kvalme, malaise, utmattelse og forbigående lokal irritasjon på injeksjonsstedet. Milde eller moderate hetetokter forekommer hos ca. 58 % av pasientene.

Bivirkninger i tabellform

Det ble rapportert om følgende bivirkninger under de kliniske utprøvinger med ELIGARD 45 mg på pasienter med prostatakarsinom i avansert stadium. Hyppigheten av bivirkninger ble gruppert etter frekvens som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger i kliniske studier med Eligard	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	betennelse i nese/svelg
Mindre vanlige	urinveisinfeksjon, lokal hudinfeksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Mindre vanlige	forverret diabetes mellitus
Psykiatriske lidelser	
Mindre vanlige	unormale drømmer, depresjon, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	
Mindre vanlige	svimmelhet, hodepine, hypestesi, insomni,

Sjeldne Ikke kjent	smaksforstyrrelser, luktforstyrrelser, vertigo unormale ufrivillige bevegelser idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt 4.4)
Hjertesykdommer	
Ikke kjent	QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5).
Karsykdommer	
Svært vanlige	hetetokter
Mindre vanlige Sjeldne	hypertensjon, hypotensjon synkope, kollaps
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Mindre vanlige Ikke kjent	rhinoré, dyspné interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	kvalme, diaré, gastroenteritt/kolitt
Mindre vanlige Sjeldne	obstipasjon, munntørrehet, dyspepsi, oppkast flatulens, eruktasjon
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige Vanlige	ekchymose, erytem pruritus, svetting om natten
Mindre vanlige Sjeldne	klamhet, økt svetting alopesi, hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	artralgi, smerter i lemmer, myalgi, rigor, svekkelse
Mindre vanlige	rygg smerter, muskelkramper
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	infrekvent vannlating, vannlatingssvanser, dysuri, nokturi, oliguri
Mindre vanlige	sammentrekninger i blæren, hematuri, forverret hyppig vannlating, urinretensjon
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Vanlige	ømhet i brystene, testikkelatrofi, smerte i testiklene, infertilitet, brysthypertrofi, erektil dysfunksjon, redusert penisstørrelse
Mindre vanlige Sjeldne	gynekomasti, impotens, testikkelplager brystmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	utmattelse, svie på injeksjonsstedet, parestesi på injeksjonsstedet
Vanlige	malaise, smerte på injeksjonsstedet, blåmerker på injeksjonsstedet, svie på injeksjonsstedet
Mindre vanlige	pruritus på injeksjonsstedet, hardhet på injeksjonsstedet, letargi, smerte, feber
Sjeldne	sår på injeksjonsstedet
Svært sjeldne	nekrose på injeksjonsstedet
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Vanlige	hematologiske endringer, anemi
Undersøkelser	
Vanlige	forhøyet kreatininfosfokinase i blodet, økt koaguleringsstid

Mindre vanlige	forhøyet alaninaminotransferase (ALAT), forhøyet triglyseridnivå i blodet, økt protrombintid, vektøkning
----------------	--

I tillegg har det vært rapportert om følgende generelle bivirkninger ved behandling med leuprorelinacetat: perifert ødem, lungeemboli, palpitasjon, myalgia, muskelsvekkelse, følelsesendringer i huden, frysninger, utslett, amnesi og synsforstyrrelser. Muskelatrofi har blitt observert ved langvarig bruk av legemidler i denne klassen. Det er i sjeldne tilfeller blitt rapportert om infarkt av tidligere eksisterende hypofyseapopleksi etter administrering av både kort- og langtidsvirkende GnRH-agonister. Rapporter om trombocytopeni og leukopeni er sjeldne. Det er blitt rapportert om endringer i glukosetoleranse.

Det er blitt rapportert om krampeanfallet etter administrasjon av GnRH-agonistanaloger (se pkt. 4.4).

De lokale bivirkningene det rapporteres om etter injeksjon med ELIGARD 45 mg, er typiske for lignende subkutane injeksjoner. Vanligvis er disse lokale bivirkningene etter subkutan injeksjon milde og beskrives som kortvarige.

Det har blitt rapportert sjeldne tilfeller av anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner etter administrasjon av GnRH-agonistanaloger.

Endringer i beintetthet

I medisinsk litteratur har det vært rapportert om redusert beintetthet hos menn som har gjennomgått kirurgisk kastrasjon, eller som har fått behandling med en GnRH-agonist. Det kan antas at langvarig behandling med leuprorelin kan føre til økende tegn på osteoporose. Når det gjelder økt risiko for brudd som følge av osteoporose, se pkt. 4.4.

Forverring av sykdomstegn og –symptomer

Behandling med leuprorelinacetat kan forårsake forverring av sykdomstegnene og symptomene i de første behandlingssukene. Ved forverring av rygggradsmetastaser, urinveisobstruksjon eller hematuri kan det oppstå nevrologiske komplikasjoner som f.eks. svakhet og/eller parestesier i beina eller forverring av symptomene i urinveiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

ELIGARD 45 mg har ikke potensial for misbruk, og sannsynligheten for tilsiktet overdose er liten. Det er ingen rapporterte tilfeller av misbruk eller overdoser av leuprorelinacetat i klinisk praksis, men ved en eventuell overdose anbefales observasjon av pasienten og symptomatisk støttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gonadotropinfrisettende hormonanalog, ATC-kode: L02A E02

Leuprorelinacetat er en syntetisk nonapeptid-agonist til det naturlige forekommende gonadotropinfrigjørende hormonet (GnRH). Når det gis kontinuerlig, hemmer det sekresjon av gonadotropin fra hypofysen og undertrykker steroiddannelsen i testiklene til mannen. Effekten er reversibel hvis behandlingen avsluttes. Agonisten er imidlertid mer potent enn det naturlige hormonet, og tiden det tar å gjenopprette testosteronnivået kan variere fra pasient til pasient.

Administrering av leuprorelinacetat fører initialt til en økning i luteiniserende hormon (LH) og folikkelstimulerende hormon (FSH), som igjen fører til en forbigående økning i kjønnshormonene testosteron og dihydrotestosteron hos menn. Kontinuerlig administrering av leuprorelinacetat fører til redusert LH og FSH. Hos menn reduseres nivået av testosteron til under grensen for kastrasjon (≤ 50 ng/dl). Denne reduksjonen skjer innen tre til fire uker etter at behandlingen er innledet. Gjennomsnittlige testosteronnivåer etter seks måneder er $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, noe som er sammenlignbart med nivåene etter dobbeltsidig kastrasjon. Alle pasienter som fikk full dose med 45 mg leuprorelin i den pivotale kliniske studien nådde alle, unntatt én pasient, kastrasjonsnivået etter 4 uker. Hos størstedelen av pasientene var testosteronnivået under 20 ng/dl, selv om fordelene med disse lave verdiene ennå ikke er fastlagt. PSA-verdiene falt med 97 % over seks måneder. Langsiktige studier har vist at fortsatt behandling opprettholder testosteronnivået under kastrasjonsgrensen i opptil sju år, og antakeligvis for alltid.

Tumorstørrelsen ble ikke målt direkte under forsøkene, men det var en indirekte positiv respons uttrykt gjennom en 97 % reduksjon i gjennomsnittlig PSA-verdi for ELIGARD 45 mg.

I en randomisert klinisk fase III-studie som omfattet 970 pasienter med lokalavansert prostatakraft (hovedsakelig T2c–T4 og noen pasienter med T1c–T2b og patologisk regional lymfeknutesykdom), der 483 fikk korttidsbehandling med androgensuppresjon (6 måneder) kombinert med strålebehandling, og 487 fikk langtidsbehandling (3 år), ble det utført en non-inferiority-analyse for å sammenligne kortvarig og langvarig konkomitant og adjuvant hormonbehandling med en GnRH-agonist (triptorelin eller goserelin). Samlet dødelighet ved 5 år i korttidsgruppen og langtidsgruppen var på henholdsvis 19,0 % og 15,2 %. Den observerte hasardraten på 1,42, med et øvre ensidig 95,71 % KI på 1,79 eller et tosidig 95,71 % KI på 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ for non-inferiority), viser at kombinasjonen av strålebehandling og 6 måneder med androgendeprivasjonsbehandling gir en dårligere overlevelse sammenlignet med strålebehandling og 3 år med androgendeprivasjonsbehandling. Samlet overlevelse ved 5 år for langtidsbehandling og korttidsbehandling er på henholdsvis 84,8 % og 81,0 %. Det var ingen signifikante forskjeller i samlet livskvalitet i henhold til QLQ-C30 mellom de to gruppene ($P = 0,37$). Resultatene påvirkes i dominerende grad av pasientgruppen med lokalavanserte svulster.

Holdepunktene for indikasjonen lokalisert prostatakraft med høy risiko er basert på publiserte studier av strålebehandling kombinert med GnRH-analoger, blant annet leuprorelinacetat. Kliniske data fra fem publiserte studier ble analysert (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 og D'Amico et al., JAMA, 2004), og alle viser en fordel for kombinasjonen GnRH-analog og strålebehandling. Det var ikke mulig å trekke et klart skille mellom de ulike studiepopulasjonene for indikasjonene lokalavansert prostatakraft og lokalisert prostatakraft med høy risiko i de utgitte studiene.

Kliniske data har vist at strålebehandling etterfulgt av 3 år med androgendeprivasjonsbehandling er å foretrekke fremfor strålebehandling etterfulgt av 6 måneder med androgendeprivasjonsbehandling. Anbefalt varighet av androgendeprivasjonsbehandling i henhold til medisinske retningslinjer for T3–T4-pasienter som får strålebehandling, er 2–3 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Hos pasienter med prostatakarsinom i avansert stadium øker den gjennomsnittlige serumkonsentrasjonen av leuprorelin til 82 ng/ml 4,4 timer (C_{max}) etter den initiale injeksjonen. Etter den initiale stigningen etter hver injeksjon (platafasen 3-168 dager etter hver dose) holder serumkonsentrasjonen seg relativt konstant (0,2-2 ng/ml). Det er ingen dokumentasjon på akkumulering ved gjentatt dosering.

Distribusjon

Gjennomsnittlig steady state distribusjonsvolum etter en intravenøs bolusinjeksjon av leuprorelin hos friske, frivillige voksne menn var 27 liter. *In vitro*-binding til humane plasmaproteiner varierte fra 43 % til 49 %.

Eliminasjon

Hos friske frivillige menn viste en intravenøs bolusinjeksjon av 1 mg leuprorelinacetat en gjennomsnittlig systemisk clearance på 8,34 l/t med en halveringstid på omtrent 3 timer basert på en "two compartment"-modell.

Det er ikke utført studier på utskillelse med ELIGARD 45 mg.

Det er ikke utført studier på metabolismen til ELIGARD 45 mg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier med leuprorelinacetat viste effekter på reproduksjonssystemet hos begge kjønn, noe som var forventet på bakgrunn av de kjente farmakologiske egenskapene. Disse effektene var reversible etter avsluttet behandling og en passende regenereringsperiode. Leuprorelinacetat viste ingen teratogenisitet. I overensstemmelse med de farmakologiske effektene av leuprorelinacetat på reproduksjonssystemet ble embryotoksisitet/-letalitet observert hos kaniner.

Det ble utført karsinogenitetsstudier over 24 måneder hos rotter og mus. Hos rotter ble det observert en doserelatert økning i hypofyseadenom etter subkutan administrasjon av doser på 0,6 til 4 mg/kg/dag. Det ble ikke observert en slik effekt hos mus.

Leuprorelinacetat og det beslektede enmånedsproduktet ELIGARD 7,5 mg var ikke mutagene i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-forsøk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Oppløsningsvæske (sprøyte A): DL-melkesyre/glykolsyre kopolymer (85:15)
N-metylpyrrolidon

Pulver (sprøyte B): Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Leuprorelin-pulveret i sprøyte B må kun blandes med oppløsningsvæsken i sprøyte A og ingen andre preparater.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter at produktet er tatt ut av kjøleskapet, kan det oppbevares i originalemballasjen ved romtemperatur (ved høyst 25°C) i opptil fire uker.

Når et av brettene er åpnet, må pulveret og oppløsningsvæsken blandes umiddelbart og gis til pasienten.

Oppløsningen skal administreres umiddelbart etter blanding, ettersom viskositeten øker over tid.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C–8°C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Dette produktet må være romtemperert før injisering. Ta produktet ut av kjøleskapet omkring 30 minutter før bruk. Etter at det er tatt ut av kjøleskapet, kan produktet oppbevares i originalemballasjen ved romtemperatur (ved høyst 25°C) i opptil fire uker.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Et ferdigmontert sprøytesystem bestående av:

- én ferdigfylt sprøyte av sykloolefinkopolymer som inneholder pulver (Sprøyte B)
- én ferdigfylt sprøyte av polypropylen som inneholder oppløsningsvæske (Sprøyte A)
- en sammenkoblingsenhet med festeknapp for sprøyte A og B.

Sprøyte A har en stempelspiss av termoplastisk gummi og stempelspissen på sprøyte B er av klorobutylgummi.

ELIGARD 45 mg leveres i følgende pakningsstørrelser:

- 1 sett bestående av et formstøpt brett og en formstøpt steril 18 gauge kanylen i en eske. Brettet inneholder et ferdigmontert sprøytesystem og en pose med tørkemiddel.
- En flerpakning som inneholder sett med 2 ferdigmonterte sprøytesystemer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

La preparatet varmes opp til romtemperatur ved å ta det ut av kjøleskapet omkring 30 minutter før bruk.

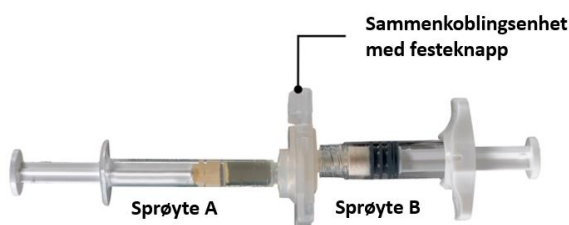
Klargjør pasienten for injeksjon først, før preparatet blandes i henhold til instruksene nedenfor. Dersom legemidlet ikke tilberedes med bruk av korrekt teknikk, skal det ikke administreres, fordi uriktig rekonstituering av legemidlet kan føre til manglende klinisk effekt.

Trinn 1

På et ren overflate, åpne brettet ved å trekke av folien fra hjørnene for å ta ut innholdet. Kast posen med tørkemiddel. Ta det ferdigmonterte sprøytesystemet (figur 1.1) ut av brettet. Åpne pakken med sikkerhetskanylen (figur 1.2) ved å trekke tilbake papirbretten. **Merk:** Sprøyte A og sprøyte B skal ikke innstilles så de ligger i flukt ennå.

Figur 1.1

Brettets innhold: ferdigmontert sprøytesystem



Figur 1.2

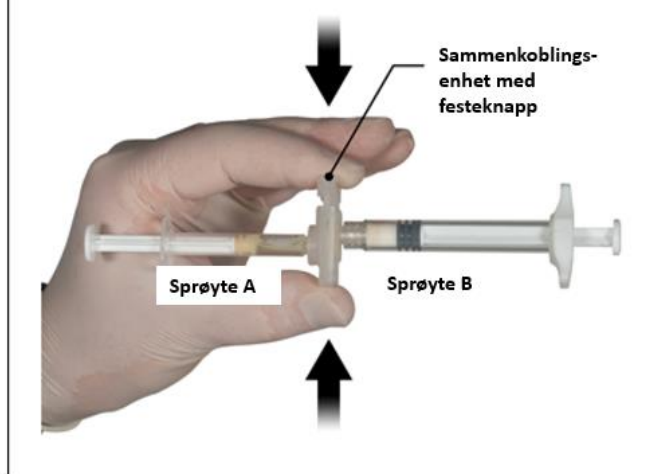
Under brettet: sikkerhetskanylen og hette



Trinn 2

Grip tak i festeknappen på sammenkoblingsenheten med fingrene og tommelen din og trykk (figur 2) til du hører en klikkelyd. De to sprøytene ligger nå i flukt. Sprøytesystemet behøver ikke å holdes i noen spesiell posisjon for å aktivere tilkoblingsenheten. Ikke bøy sprøytesystemet (merk at dette kan gi lekkasje da sprøytene kan skrus delvis ut).

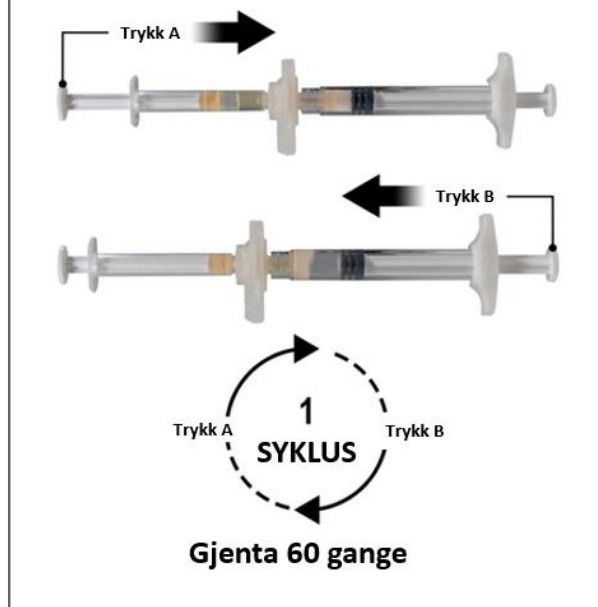
Figur 2



Trinn 3

Hold sprøytene vannrett og overfør væskeinnholdet i sprøyte A inn i leuprorelinacetatpulveret i sprøyte B. Bland produktet godt i 60 sykluser ved å forsiktig dytte innholdet i begge sprøytene frem og tilbake mellom de to sprøytene (én syklus tilsvarer ett dytt med stempelet i sprøyte A og ett dytt med stempelet i sprøyte B) mens du holder systemet vannrett, for å oppnå en homogen, viskøs oppløsning (figur 3). Ikke bøy sprøytesystemet (merk at dette kan gi lekkasje da sprøytene kan skrus delvis ut).

Figur 3



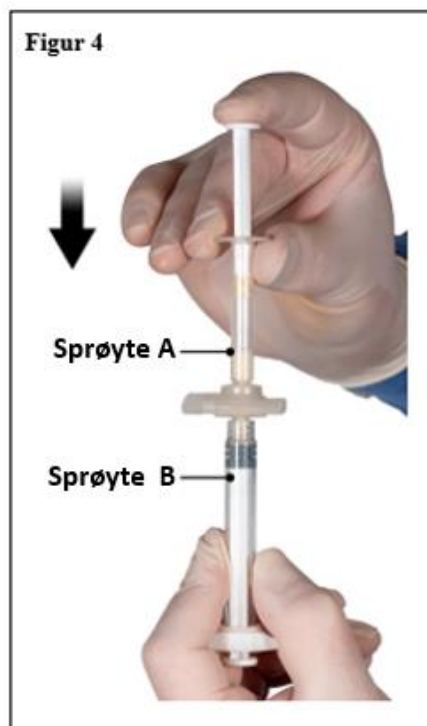
Etter at oppløsningen er blandet godt, er den fargeløs til hvit til svakt gul (kan omfatte nyanser av hvitt til svakt gult).

Viktig: Oppløsningen skal administreres umiddelbart etter blanding, ettersom viskositeten øker over tid. Ikke avkjøl preparatet etter blanding.

Merk: Preparatet må blandes slik som angitt ovenfor, risting gir IKKE tilstrekkelig blanding av preparatet.

Trinn 4

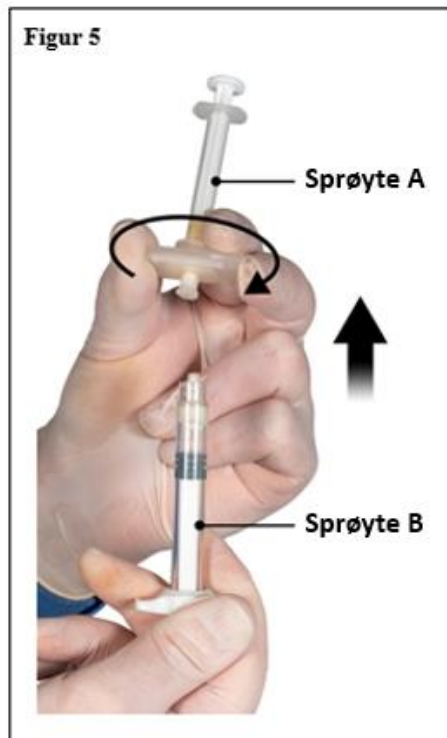
Etter blanding, hold sprøytene vertikalt med sprøyte B nederst. Sprøytene skal fortsatt være godt koplet sammen. Trekk hele innholdet inn i sprøyte B (den brede sprøyten) ved å trykke inn stampelet i sprøyte A og trekke lett i stampelet i sprøyte B (figur 4).



Trinn 5

Samtidig som du påser at stampelet i sprøyte A er trykket helt ned, hold sammenkoblingsenheten og skru den løs fra sprøyte B. Sprøyte A vil fremdeles være festet til sammenkoblingsenheten (figur 5). Påse at ikke noe av preparatet lekker ut, ettersom kanylen da ikke vil sitte godt nok fast når den monteres.

Merk: Det kan fremdeles være en stor eller flere små luftbobler i oppløsningen. Dette er greit. **Ikke press ut luftboblene fra sprøyte B på dette tidspunktet fordi noe av preparatet da kan gå til spille!**



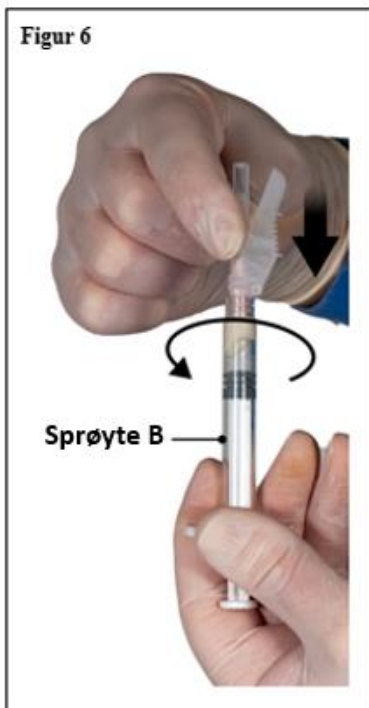
Trinn 6

- Hold sprøyte B rett opp og ned, og hold det hvite stempelet tilbake for å hindre tap av preparat.
- Fest kanylen til sprøyte B ved å holde sprøyten og dreie kanylen forsiktig ca. en tre firedelers omdreining med klokken til kanylen sitter fast (figur 6).

Ikke trekk for hardt til, ettersom dette kan føre til sprekk i kanylekoblingen og preparatlekkasje under injisering. Sikkerhetshetten kan også bli skadet hvis kanylen skrus for hardt i.

Hvis kanylekoblingen sprekker, ser ut til å være skadet eller lekker, skal preparatet ikke brukes. Den skadede kanylen skal ikke erstattes/skiftes ut, og preparatet skal ikke injiseres. Hele produktet skal kastes på forsvarlig måte.

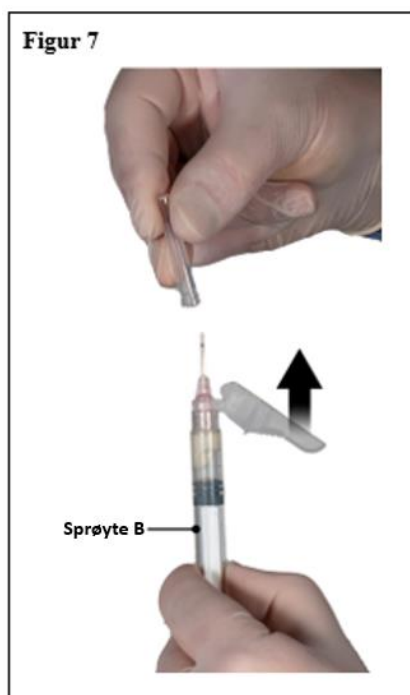
Ved skade på kanylekoblingen skal det benyttes et nytt erstatningsprodukt.



Trinn 7

Fjern sikkerhetshetten fra kanylen og trekk av kanyledekslet umiddelbart før administrering (figur 7).

Viktig: Ikke aktiver sikkerhetsmekanismen for kanylen før administrering. Hvis kanylekoblingen ser ut til å være skadet eller lekker, skal preparatet IKKE brukes. Den skadede kanylen skal IKKE erstattes/skiftes ut, og preparatet skal IKKE injiseres. Ved skade på kanylekoblingen skal det benyttes et annet kit fra ELIGARD.



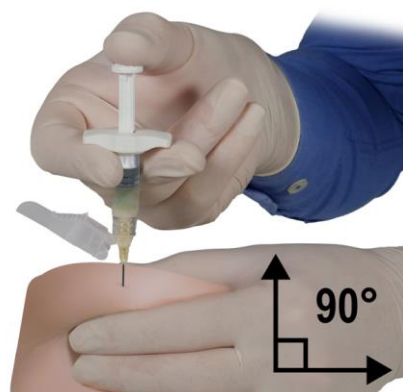
Trinn 8

Press ut **store** luftbobler fra sprøyte B før administrering. Administrer produktet subkutant mens sikkerhetshetten holdes borte fra kanylen.

Administrasjonsprosedyre:

- Velg et injeksjonssted på maven, øverst på baken eller et annet sted med egnet mengde subkutant vev som ikke har for mye pigment, knuter, lesjoner eller hår og som ikke nylig har blitt brukt.
- Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett (medfølger ikke).
- Bruk tommel og pekefinger til å ta et godt tak i og klemme sammen hudområdet rundt injeksjonsstedet.
- Bruk den dominante hånden til å sette kanylen raskt i med en 90° vinkel i forhold til hudoverflaten. Hvor dypt den skal stikkes inn avhenger av mengde og fylldighet av det subkutane vevet og lengde på kanylen. Slipp huden etter at kanylen er satt i.
- Injiser legemidlet ved å trykke stempelet sakte og jevnt ned til sprøyten er tømt. Påse at hele produktmengden i sprøyte B er injisert før du tar ut kanylen.
- Trekk kanylen raskt ut i den samme 90° vinkelen som ble brukt for å sette den i, samtidig som du opprettholder trykket på stempelet.

Figur 8



Trinn 9

Etter injisering låses sikkerhetshetten ved hjelp av en av aktiveringsmetodene som er beskrevet nedenfor.

1. Lukking på en plan flate

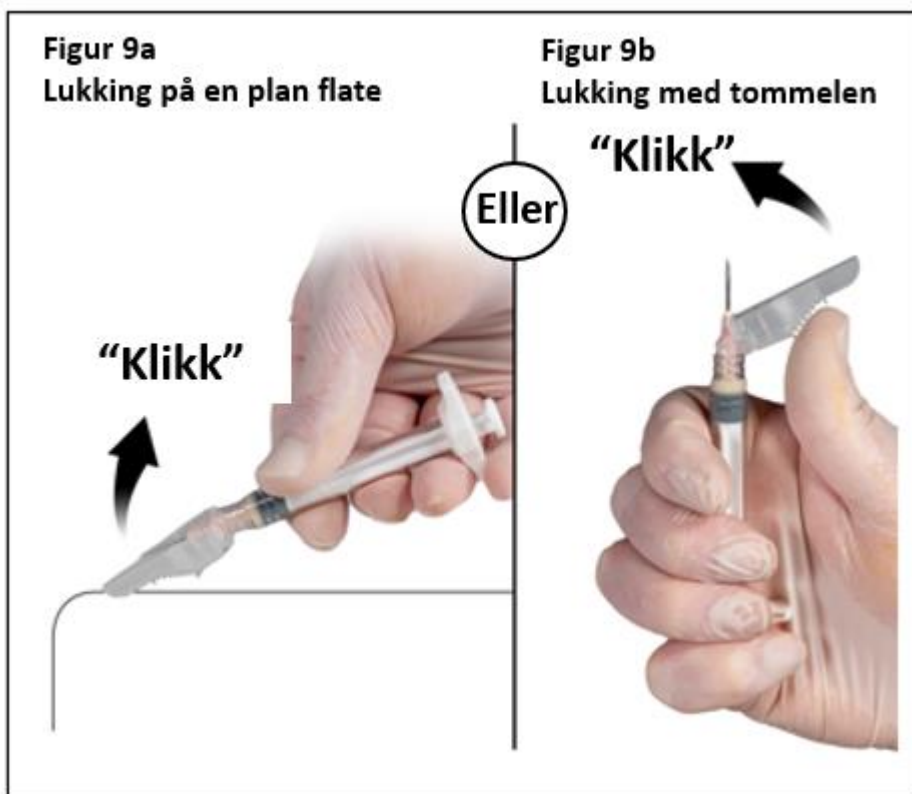
Press sikkerhetshetten ned på en plan flate med det hengslede stykket ned (figur 9a) for å dekke kanylen og låse hetten.

Du vet at hetten er låst når du hører og kjenner et "klikk". Spissen på kanylen er helt dekket når hetten er i låst posisjon.

2. Lukking med tommelen

Legg tommelen på sikkerhetshetten (figur 9b), dekk tuppen av kanylen og lås hetten.

Du vet at hetten er låst når du hører og kjenner et "klikk". Spissen på kanylen er helt dekket når hetten er i låst posisjon.



Etter låsing av sikkerhetshetten kastes kanyle og sprøyte umiddelbart i godkjent beholder.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-4995

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. november 2007
Dato for siste fornyelse: 20. desember 2009

10. OPPDATERINGSDATO

09.11.2022