

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enanton Depot Dual, 3,75 mg, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon, ferdigfylt sprøyte
Enanton Depot Dual, 11,25 mg, pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon, ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Leuprorelinacetat 3,75 mg tilsvarende 3,57 mg leuprorelinbase.
Leuprorelinacetat 11,25 mg tilsvarende 10,72 mg leuprorelinbase.

Hjelpestoff med kjent effekt: natrium, polysorbat
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon, ferdigfylt sprøyte

Den ferdigfylte sprøyten med kanyle og sikkerhetsbeskyttelse, er en tokammersprøyte med hvitt pulver i fremre kammer og klar fargeløs væske i bakerste kammer som må blandes før bruk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cancer prostata i avansert stadium hvor kirurgisk kastrasjon er uønsket eller ikke kan gjennomføres.
Symptomatisk behandling av endometriose.

Barn:

Behandling av sentral pubertas precox (jenter under 9 år, gutter under 10 år).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Enanton Depot Dual injeksjonsvæsker skal settes subkutan.

Dosering

Prostatacancer: Den vanlige dosen til voksne er 3,75 mg (en måneds depotformulering) subkutan hver 4. uke, alternativt 11,25 mg (tre måneders depotformulering) subkutan hver 3. måned.
Behandlingen bør ikke endres eller avbrytes for tidlig ved remisjon eller bedring av tilstanden.

Enanton Depot Dual bør administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, ryggmargskompresjon eller urinveisobstruksjon eller til pasienter som har risiko for å utvikle slike tilstander (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør også utvises når Enanton Depot Dual administreres til eldre pasienter.

Endometriose: Den vanlige dosen til voksne er 3,75 mg subkutan hver 4. uke. Administrering bør initieres 1.-5. dag i menstruasjonssyklus. Anbefalt behandlingstid er 6 måneder.

Pediatrik populasjon

Sentral pubertas precox: Behandling av barn med leuprorelinacetat bør foregå under overvåkning av pediatrik endokrinolog.

Doseringen er individuell.

Anbefalt startdose avhenger av kroppsvekt.

Barn med kroppsvekt ≥ 20 kg

3,75 mg subkutan som depotinjeksjon i 1 ml løsning administreres en gang i måneden eller 11,25 mg subkutan som depotinjeksjon i 1 ml løsning hver 3. måned.

Barn med kroppsvekt < 20 kg

I disse sjeldne tilfeller bør følgende dosering administreres i henhold til den kliniske aktiviteten av sentral pubertas precox:

0,5 ml av Enanton Depot Dual 3,75 mg sprøyte (tilsvarende 1,88 mg leuprorelinacetat) administreres subkutan som depotinjeksjon en gang i måneden.

Eller

0,5 ml av Enanton Depot Dual 11,25 mg sprøyte (tilsvarende 5,625 mg leuprorelinacetat) administreres subkutan som depotinjeksjon hver 3. måned. Legemiddelrester skal kastes. Barnets vektøkning bør overvåkes.

Avhengig av aktiviteten av sentral pubertas precox, kan det i tilfelle utilstrekkelig hemming (kliniske tegn kan være spotting eller det er ikke-adekvat gonadotropinsuppresjon vist ved LHRH-test) være nødvendig å øke dosen. Den laveste effektive månedlige dosen bør deretter bestemmes ved hjelp av LHRH-test.

Det oppsto ofte sterile abscesser på injeksjonsstedet når leuprorelinacetat ble gitt intramuskulært ved doser som er høyere enn anbefalt. I slike tilfeller skal derfor legemidlet gis subkutan (se pkt. 4.4).

Det anbefales å gi det lavest mulige injeksjonsvolumet hos barn for å minske ubehaget som er forbundet med intramuskulær/subkutan injeksjon.

Varighet av behandlingen avhenger av kliniske parametre ved behandlingsstart eller under behandlingen (høydeprognose, veksthastighet, beinalder og/eller beinalderakselerasjon) og bestemmes av behandlende barnelege sammen med foresatt, og, hvis hensiktsmessig, også av barnet som behandles. Beinalder bør overvåkes med 6-12 måneders intervaller under behandlingen. Basert på kliniske parametre bør det vurderes seponering av behandling hos jenter med benmodning over 12 år og hos gutter med benmodning over 13 år.

Hos jenter bør graviditet utelukkes før behandlingsstart. Forekomst av graviditet under behandlingen kan generelt ikke utelukkes. I slike tilfeller bør det rådføres med lege.

Merk:

Administreringsintervallet bør være 30 ± 2 dager for 3,75 mg og 90 ± 2 dager for 11,25 mg, for å unngå tilbakefall av symptomer på sentral pubertas precox.

Administrasjonsmåte

Enanton Depot Dual skal gis som en subkutan injeksjon, for tilberedning av injeksjonsvæsken se pkt. 6.6.

Enanton Depot Dual skal kun tilberedes, rekonstitueres og administreres av helsepersonell som er kjent med disse prosedyrene.

4.3 Kontraindikasjoner

Leuprorelinacetat er kontraindisert for følgende pasienter:

- Overfølsomhet overfor syntetisk GnRH eller derivater av GnRH eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Gravide eller kvinner som mistenkes å være gravide (se pkt. 4.6)
- Amming (se pkt. 4.6)
- Pasienter med udiagnostisert unormal vaginal blødning

Hos jenter med sentral pubertas precox:

- Graviditet og amming
- Udiagnostisert vaginalblødning

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Enanton Depot Dual 3,75 mg inneholder rensset gelatin som i sjeldne tilfeller kan forårsake anafylaktiske symptomer (urtikaria, dyspné, ødemer i leppe og larynks og lignende (se pkt. 4.8)). Pasienten bør derfor observeres nøye etter administrering av legemidlet.

Nøye overvåkning av leverfunksjonen er nødvendig i forbindelse med behandling med leuprorelinacetat, siden forhøyede verdier av transaminaser, ALP, LD, γ -GT og bilirubin kan oppstå (se pkt. 4.8).

Kramper:

Etter markedsføring er det rapportert tilfeller av kramper i følgende pasientgrupper som ble behandlet med leuprorelinacetat: Kvinner, barn og pasienter med tidligere kramper, epilepsi, cerebrovaskulære sykdommer, sentralnervesystemanomali eller tumor, og pasienter som samtidig bruker legemidler som kan forårsake kramper, for eks. bupropion og SSR-er. Kramper er også rapportert hos pasienter som ikke hadde noen av de ovennevnte tilstandene.

Depresjon:

Det er en økt risiko for tilfeldig depresjon (som kan være alvorlig) hos pasienter som behandles med GnRH-agonister, slik som leuprorelinacetat. Pasienter bør informeres i samsvar med dette og behandles hensiktsmessig dersom symptomer oppstår.

Benmineraltap:

Langtids østrogendeprivasjon som følge av bilateral ooforektomi, ovarieablasjon eller behandling med GnRH-analoger, eller langtids androgendeprivasjon enten som følge av bilateral orkiektomi eller behandling med GnRH-analoger, er assosiert med økt risiko for benmineraltap som hos pasienter med ytterligere risikofaktorer kan medføre osteoporose og økt risiko for benbrudd (se pkt. 4.8).

Metabolske endringer og kardiovaskulær risiko

Hemming av endogen kjønnshormonproduksjon, som ved androgen deprivasjonsbehandling (som identifisert fra epidemiologiske data) eller østrogendeprivasjon (f.eks. hos menopausale kvinner) er assosiert med metabolske endringer (f.eks. reduksjon i glukosetoleranse, forverring av eksisterende diabetes og fettlever) i tillegg til økt risiko for kardiovaskulær sykdom (se pkt. 4.8). Prospektive data bekreftet imidlertid ingen sammenheng mellom behandling med GnRH-analoger og en økning i kardiovaskulær mortalitet. Pasienter med høy risiko for metabolske endringer eller syndrom, eller kardiovaskulære sykdommer bør gjennomgå egnet monitorering.

Alvorlige hudbivirkninger

Alvorlige hudbivirkninger (SCAR) inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) som kan være livstruende eller fatale, er rapportert i forbindelse med bruk av leuprorelin. På forskrivningstidspunktet **bør** pasientene **informeres om** tegn og symptomer og overvåkes **nøye** for alvorlige hudreaksjoner. Dersom det oppstår tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, **skal** leuprorelin **seponeres** umiddelbart og en alternativ behandling vurderes (etter behov).

Prostatacancer

I tiden rett etter den første administreringen av legemidlet kan forhøyet serumtestosteron oppstå pga. stimulerende effekt av leuprorelinacetat og forbigående økning i konsentrasjonen av sur fosfatase. I enkelte tilfeller kan dette assosieres med oppblussing eller økning av tumorvekst, noe som resulterer i midlertidig forverring av pasientens tilstand (se pkt. 4.8). Disse symptomene avtar vanligvis ved fortsatt behandling. For å redusere risikoen for oppblussing, kan et antiandrogen administreres 3 dager i forkant av leuprorelinbehandling og fortsette de første 2-3 ukene av behandlingen.

Serumtestosteron og PSA (prostata-spesifikt antigen)-konsentrasjoner kan følges som mål på behandlingsrespons. Kastrasjonsnivå (0,25 ng/ml) oppnås etter 2-4 uker, og vil bli opprettholdt gjennom hele behandlingen.

Legemidlet skal administreres med forsiktighet fordi urinveisobstruksjon eller ryggmargskompresjon kan oppstå hos pasienter med henholdsvis urinlederobstruksjon eller ryggmetastaser (se pkt. 4.8). Pasientene bør observeres nøye i løpet av første måned etter behandlingsstart.

Pasienter med forhøyet risiko for metabolske eller kardiovaskulære sykdommer bør undersøkes nøye før oppstart av behandling, og gjennomgå tilstrekkelige kontroller i behandlingsperioden.

QT-forlengelse:

Androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet.

Hos pasienter med risikofaktorer for forlenget QT-tid eller forlenget QT-intervall i anamnesen, og hos pasienter som samtidig bruker andre legemidler som kan forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5) bør forskrivende lege vurdere nytte/risiko-forholdet inkludert risikoen for torsades de pointes før oppstart av behandling med Enanton Depot Dual.

Endometriose

Før behandlingsstart skal man forsikre seg om at pasienten ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Administreringen skal igangsettes 1.-5. dagen i menstruasjonsperioden. Ved behandling med dette legemidlet skal pasienten informeres om å bruke ikke-hormonelle kontraseptiva for å forhindre graviditet.

Før behandlingen starter må man være nøye med å skille ut sykdommer med lignende symptomer (maligne svulster) fra endometriose. Dersom det i løpet av behandlingen med Enanton Depot Dual oppdages svulster eller det ikke sees noen forbedring av kliniske symptomer, bør behandlingen opphøre.

Som andre GnRH-analoger, induserer Enanton Depot Dual en forbigående økning i østradiolkonsentrasjonene ved begynnelsen av behandlingen.

I tiden rett etter første administrering av leuprorelin kan en forbigående forverring av den kliniske tilstanden opptre, men dette forsvinner ved fortsatt behandling.

Effekten av en injeksjon varer i 4 uker. Injeksjoner gitt sjeldnere kan føre til en forverring av pasientens kliniske tilstand. Prosedyren med administrering hver 4. uke bør derfor følges.

Langtids gonadotropindeprivasjon, enten som følge av ooforektomi eller behandling med GnRH-analoger, er forbundet med økt risiko for bentap som hos pasienter med ytterligere risikofaktorer kan føre til osteoporose og økt risiko for benbrudd. Derfor bør behandlingen med dette legemidlet begrenses til 6 måneder. Når det er nødvendig å gjenoppta behandlingen med legemidlet, bør benmassen undersøkes grundig. Det bør utvises ekstra forsiktighet ved behandling av pasienter som har osteoporose.

Alvorlig vaginal blødning kan observeres under behandling med Enanton Depot Dual. Nøye overvåking anbefales derfor, og passende tiltak igangsettes dersom abnormaliteter observeres.

Sentral pubertas precox

Før behandlingsstart er det nødvendig med presis diagnose av enten idiopatisk og/eller nevrogenetisk sentral pubertas precox.

Dette er en langtidsbehandling med individuell tilpasning. Enanton Depot Dual 3,75 mg og 11,25 mg bør gis på omtrent samme tidspunkt, henholdsvis hver måned og hver 3. måned. Forsinket injeksjon på et par dager (henholdsvis 30 ± 2 dager og 90 ± 2 dager) vil ikke påvirke behandlingsresultatet.

I tilfeller der det oppstår sterile abscesser på injeksjonsstedet (oftest rapportert etter intramuskulær injeksjon av høyere doser enn anbefalt) kan absorpsjonen av leuprorelinacetat fra injeksjonsstedet bli redusert. I slike tilfeller bør hormonparametere (testosteron, østradiol) overvåkes med 2 ukers intervaller (se pkt. 4.2).

Nytte og risiko skal vurderes nøye og individuelt før behandling av barn med progressiv hjernesvulst.

Hos jenter kan forekomsten av vaginal blødning, spotting og utflod etter første injeksjon være tegn på hormonreduksjon. Vaginal blødning utover den første/andre måneden av behandlingen må undersøkes nærmere.

Reduksjon av beinmineralitet (BMD) kan forekomme ved behandling av sentral pubertas precox med GnRH, men dette er reversibelt ved behandlingsslutt. Også bentetthet i slutten av tenårene synes ikke å være påvirket av behandlingen.

Glidning i øvre lårbenepifysen (epifysiolyse) kan forekomme etter seponering av GnRH-behandling, som i teorien kan forklares ved at lave østrogenkonsentrasjoner under behandling med GnRH-agonister svekker epifyseskiven (vekstskive). Økningen i veksthastighet etter endt behandling resulterer i en reduksjon av skjærkreftene som er nødvendig for forskyvning av epifysen.

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.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ferdigfylte sprøyte, og er så godt som «natriumfritt».

Enanton Depot Dual inneholder 1,0 mg polysorbat i hver ferdigfylte sprøyte. Polysorbat kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk Enanton Depot Dual med legemidler som forlenger QT-intervallet eller legemidler som kan indusere torsades de pointes, som klasse IA (f.eks. kinidin, disopyramid) eller klasse III (f.eks. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid) antiarytmika, metadon, moksifloksacin, antipsykotika osv. vurderes nøye (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Leuprorelinacetat er kontraindisert under graviditet, ved mistanke om graviditet, og under amming (se pkt. 4.3). Kvinner i fertil alder skal bruke effektiv prevensjon under behandling med Enanton Depot Dual (se pkt. 4.4).

Det er kjent hvor mye leuprorelinacetat som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om Enanton Depot Dual kan ha uheldig effekt på barnet og/eller på amming. Kvinner som bruker leuprorelinacetat skal ikke amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger i form av utmattelse, synsforstyrrelser og svimmelhet har vært rapportert under behandling. Dette bør man ta hensyn til når skjerpet oppmerksomhet er påkrevet, ved f.eks. bilkjøring.

4.8 Bivirkninger

Følgende inndeling benyttes for klassifisering av frekvens for en bivirkning og er basert på CIOMS retningslinjer: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Prostatacancer:

Oppblussing (se pkt. 4.4, Prostatacancer): Bensmerter, urinveisobstruksjon (som urinveissymptomer) og nedsatt styrke i nedre ekstremiteter, parestesier (som neurologiske symptomer) kan inntreffe hos $\geq 5\%$ av pasientene. Metabolske forandringer (f.eks. glukoseintoleranse eller forverring av diabetes i anamnesen) eller økt risiko for kardiovaskulære hendelser kan dessuten forekomme hos menn som bruker GnRH-derivat.

Organklassesystem	Vanlige ($> 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlige ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Sjeldne ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi, trombocytopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet, utslett, kløe, urtikaria, tungpustethet, feber, frysninger og inkludert anafylaktisk reaksjon (ødemer i leppe og larynks)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektforandringer, redusert appetitt, forhøyede verdier av total kolesterol og triglyserider, hyperkalemi, økt konsentrasjon av glukose i blodet, forhøyet nivå av urinsyre		Metabolsk syndrom
Psykiatriske lidelser	Humørforandringer, depresjon, insomnia			
Nevrologiske sykdommer		Hodepine, svimmelhet, parestesier	Pituitær apopleksi*	Kramper, idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		
Sykdommer i øre og labyrint		Døvhets, tinnitus		
Hjertesykdommer		EKG-forandringer, økt kardiotorakal ratio		Palpasjoner, QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)

Organklassesystem	Vanlige (> 1/100, < 1/10)	Mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100)	Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)	Ikke kjent
Karsykdommer	«Flushing»	Hetetokter (i ansiktet)	Trombose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pulmonær embolisme	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast	Diaré	
Sykdommer i lever og galleveier	Forhøyet LD, unormal leverfunksjon (inkl. gulsott),	Forhøyede verdier av ASAT, ALAT, γ -GT, alkalisk fosfatase og bilirubin		
Hud- og underhudssykdommer	Svetteing	Dermatitt, alopeci, utslett, kløe		Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4) erythema multiforme, toksisk huderupsjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet	Artralgi, ostealgi, smerte i skulder, nedre rygg eller lemmer	Myalgi	Redusert benmasse tetthet, osteoporose (inkl. ryggvirvelbrudd)
Sykdommer i nyre og urinveier		Pollakisuri, hematuri, forhøyet nivå av urea		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Nedsatt libido, impotens, testikkelatrofi	Gynekomasti, ubehag i bekkenbunnen		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon ved injeksjonsstedet, varmfølelse	Vansker med å gå, ødemer, ubehag i brystet, stivhet, uvelhet, utmattelse, feber, smerte, indurasjon eller rødhet ved injeksjonsstedet	Abscesser ved injeksjonsstedet	

*) Som for andre legemidler i denne klassen er det rapportert svært sjeldne tilfeller av pituitær apopleksi etter initiell administrering hos pasienter med pituitært adenom.

Endometriose:

Organklassesystem	Vanlige (> 1/100, < 1/10)	Mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100)	Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vaginitt			

Organklasser	Vanlige ($> 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlige ($> 1/1000$, $< 1/100$)	Sjeldne ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Erythrocytose, leukopeni, trombocytopeni, forlenget partiell tromboplastintid		Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet, utslett, kløe, urtikaria, tungpustethet, feber, frysninger og anafylaktisk reaksjon (ødemer i leppe og larynks)	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektforandringer	Økt nivå av fosfor i serum, hyperkalsemi, forhøyede verdier av total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyserider, redusert appetitt		Metabolsk syndrom
Psykiatriske lidelser	Emosjonell ustabilitet, insomnia	Irritabilitet, nedstemthet, humørforandringer, depresjon		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet, parestesier	Nummenhet i lemmer, karpaltunnelsyndrom	Pituitær apopleksi*	Kramper, idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt. 4.4)
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		
Sykdommer i øre og labyrint		Tinnitus		
Hjertesykdommer		Palpitasjon		
Karsykdommer	Hetetokter, varmfølelse	Økt blodtrykk	Trombose	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pulmonær embolisme	Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme, oppkast, abdominal smerte, følelse av forstørret abdomen, diaré, konstipasjon, stomatitt, nummenhet i lepper		
Sykdommer i lever		Unormal		

Organklassesystem	Vanlige (> 1/100, < 1/10)	Mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100)	Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)	Ikke kjent
og galleveier		leverfunksjon (inkl. gulsott), forhøyede verdier av ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase, LD, γ -GT og bilirubin		
Hud- og underhudssykdommer	Svetting	Akne, tørr hud, alopeci, hypertrikose, negleforandringer, utslett, kløe		Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4) erythema multiforme, toksisk huderupsjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, bensmerter, skulderstivhet, muskelsvakhet	Leddstivhet, lumbal smerte, myalgi, smerte i nedre ekstremiteter		Redusert benmasse tetthet, osteoporose (inkl. ryggvirvelbrudd)
Sykdommer i nyre og urinveier		Pollakisuri, dysuri, forhøyet nivå av urea		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginal tørrhet, ømhet i brystene	Metroragi, smerter ved samleie, økt utflod, ovarieelt hyperstimuleringsyndrom, oppblåsthet, eller atrofi av brystet, nedsatt libido		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Smerte, indurasjon og rødhet ved injeksjonsstedet, utmattelse, uvelhet, ubehag i brystet, ødem, tørste	Abscesser ved injeksjonsstedet	

*) Som for andre legemidler i denne klassen er det rapportert svært sjeldne tilfeller av pituitær apopleksi etter initiell administrering hos pasienter med pituitært adenom.

Pediatrik populasjon:

I den innledende fasen av behandlingen, kan det oppstå en kortvarig økning i nivået av kjønnshormoner, etterfulgt av en reduksjon til normale verdier for prepubertal alder. Bivirkninger kan oppstå spesielt i begynnelsen av behandlingen som følge av denne farmakologiske effekten.

Organklassesystem	Vanlige (> 1/100, < 1/10)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet, utslett, kløe, urtikaria, tungpustethet, feber, frysninger og anafylaktisk reaksjon (ødemer i leppe og	

Organklassesytem	Vanlige (> 1/100, < 1/10)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent
		larynks)	
Psykiatriske lidelser	Depresjon, emosjonell labilitet		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Pituitær apopleksi*	Kramper, idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt. 4.4)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Interstitiell lungesykdom
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter/magekramper, kvalme/oppkast		
Hud- og underhudssykdommer	Akne		Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4) erythema multiforme, toksisk huderupsjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vaginalblødning, spotting**, utflod		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet		

*) Som for andre legemidler i denne klassen er det rapportert svært sjeldne tilfeller av pituitær apopleksi etter initiell administrering hos pasienter med pituitært adenom.

***) Forekomsten av vaginal spotting ved behandling (i etterkant av mulig bortfall av blødning den første måneden med behandling) bør vurderes som et mulig tegn på for lav dosering.

Hypofysesuppresjon må vurderes i en LHRH test.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I tilfelle av overdose, bør pasienten overvåkes nøye, og behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Gonadotropinfrigjørende hormonanaloger
ATC-kode: L02A E02

Enanton Depot Dual inneholder leuprorelinacetat som er en langtidsvirkende GnRH-analog og virker som en potent hemmer av gonadotropinfrisettingen når det gis kontinuerlig i terapeutiske doser.

Studier på mennesker og dyr viser at etter initiell stimulering, kan kronisk administrering av leuprorelinacetat føre til suppresjon av steroidgenesen i ovarier og testikler. Effekten er reversibel når behandlingen seponeres.

Hos mennesker vil administrering av leuprorelinacetat føre til en initiell økning i sirkulerende mengde luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon FSH, og dette fører til en forbigående økning i kjønnsormonivået hos både menn og kvinner. Fortsatt administrering av leuprorelinacetat vil imidlertid redusere nivået av gonadotropin og kjønnsormoner. Disse reduksjonene vil inntreffe 2-4 uker etter behandlingsstart.

Ved behandling av endometriose synker østrogenproduksjonen. Dette medfører redusert bentetthet.

Pediatrik populasjon:

Det skjer en reversibel suppresjon av hypofyseutløst gonadotropin, med en påfølgende reduksjon i østradiol (E2) eller testosteron nivåer til prepubertale verdier.

Initial gonadestimulering kan forårsake vaginalblødning hos jenter som allerede har hatt første menstruasjon ved behandlingsstart. Bortfallsblødning kan oppstå ved behandlingsstart. Blødningene stanser normalt etter hvert som behandlingen fortsetter.

Følgende terapeutiske effekter kan sees:

- Suppresjon av basale og stimulerte gonadotropin nivåer til prepubertalt nivå;
- Suppresjon av prematurt økte kjønnsormon nivåer til prepubertalt nivå og stans av prematur menstruasjon;
- Stans/involusjon av somatisk pubertal utvikling (Tanners stadier);
- Forbedring/normalisering av forholdet mellom kronologisk alder og beinalder;
- Forebygging av progressiv akselerasjon av beinalder;
- Redusert og normalisert veksthastighet;
- Økning i endelig høyde.

Behandlingen resulterer i suppresjon av den patologiske, prematurt aktiverte hypotalamus-hypofyse-gonade-aksen i henhold til prepubertal alder.

I langtidsstudier hos barn som ble behandlet med leuprorelin ved doser opptil 15 mg per måned i > 4 år, ble det observert gjenopptatt pubertal progresjon etter avsluttet behandling. Oppfølging av 20 kvinnelige deltakere til voksen alder viste normal menstruasjonssyklus hos 80 % og 12 graviditeter hos 7 av de 20 kvinnene, inkludert flere graviditeter hos 4 kvinner.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Leuprorelinacetat er ikke aktivt ved peroral administrasjon siden det ikke absorberes.

Biotilgjengeligheten etter subkutan administrasjon er tilnærmet fullstendig (94 %).

Høye plasmakonsentrasjoner av leuprorelin til å begynne med, med C_{max} etter ca. 3 timer etter injeksjon, avtar deretter og når likevekt i løpet av 7-14 dager. Depotformuleringen på 3,75 mg gir kontinuerlig plasmakonsentrasjon av leuprorelin i mer enn 28 dager og fører til en testosteron-suppresjon under kastrasjonsnivået i løpet av 4 uker for de fleste pasientene.

Depotformuleringen på 11,25 mg gir kontinuerlig plasmakonsentrasjon av leuprorelin i mer enn 3 måneder og fører til en testosteron-suppresjon under kastrasjonsnivået i løpet av 4 uker for de fleste pasientene.

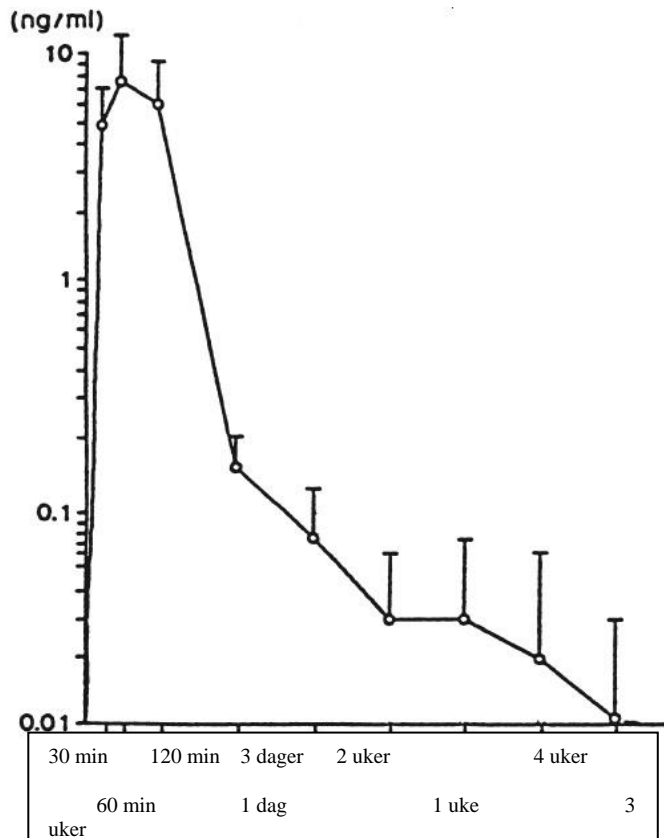
Etter subkutan administrering elimineres leuprorelin bifasisk fra plasma. Kinetikken er lineær. Halveringstiden er kort, ca. 3 timer (2,6-3,8 timer). Plasmaproteinbindingsgraden varierer mellom 43-49 %. Eksogent GnRH fordeles bra i ekstracellulærvæsken med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 27-36 liter. Forbindelsen elimineres ved enzymatisk nedbryting eller renal utskillelse.

Metabolismen, fordelingen og utskillelsen av leuprorelinacetat i mennesker er ikke fullt ut kjent.

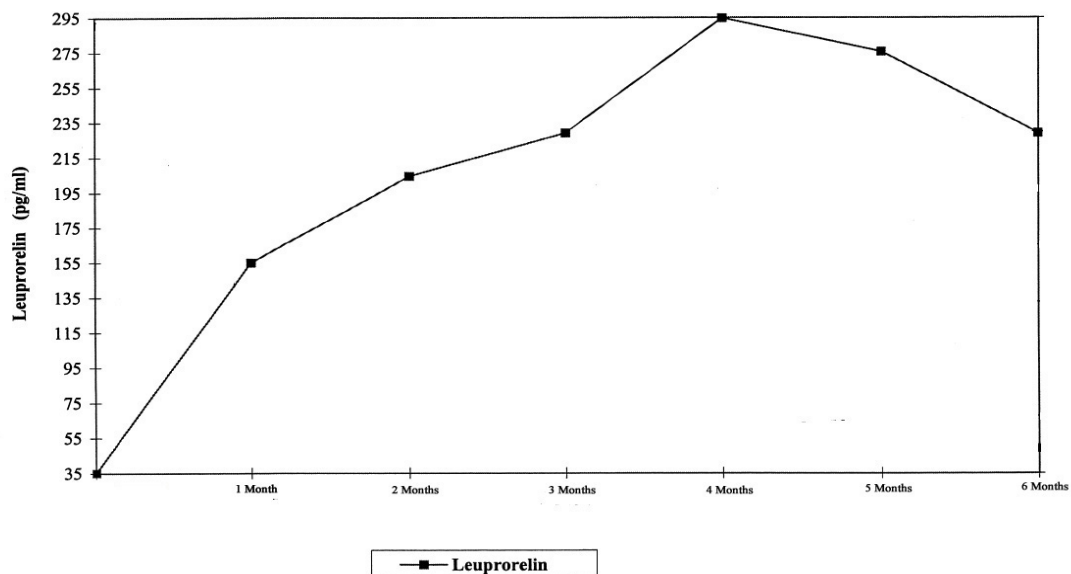
Det er ingen data angående utskillelse i morsmelk eller overgang i placenta.

Pediatrik populasjon:

Figur 1 viser serumnivå for leuprorelin etter en enkelt subkutan administrering av leuprorelinacetat depot ved en dose på 30 µg/kg kroppsvekt. Maksimalt serumnivå oppnås 60 minutter etter administrering ($7,81 \pm 3,59$ ng/ml). AUC_{0-672} er $105,78 \pm 52,40$ ng x time/ml.



Figur 1. Leuprorelin serumnivå etter en enkelt subkutan administrering av 30 µg/kg kroppsvekt av leuprorelinacetat som depotformulering (n=6) (gjennomsnitt ± SD)



Figur 2: Leuprorelin serumnivå de seks første månedene av behandlingen med leuprolinacetat 11,25 mg (2 subkutane injeksjoner) (n=42-43).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for leuprorelin viser ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Det er rapportert utvikling av benignt pituitært adenom hos rotter behandlet med leuprorelinacetat i henholdsvis 1 og 2 år. I reproduksjonstoksikologiske studier med rotte og kanin er embryoletalitet og føtal veksthemming sett.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver til injeksjonsvæske:

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

Gelatin

Melkesyre/glykolsyrekopolymer (75:25 mol %)

Mannitol

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

Polymelkesyre

Mannitol

Suspenderingsvæske for begge styrker:

Mannitol

Karmellosenatrium

Polysorbat 80

Eddiksyre, konsentrert (pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter tilberedning bør den bruksferdige injeksjonsvæsken (suspensjonen) administreres umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte med pulver og væske som inneholder:

3,75 mg eller 11,25 mg leuprorelinacetat som hvitt pulver.

1 ml steril væske

Hver pakning Enanton Depot Dual 3,75 mg inneholder:

1 ferdigfylt sprøyte med tilhørende 23G kanyler, stempel og sikkerhetsbeskyttelse.

Hver pakning Enanton Depot Dual 11,25 mg inneholder:

1 ferdigfylt sprøyte med tilhørende 23G kanyle, stempel og sikkerhetsbeskyttelse.

Enanton Depot Dual 3,75 mg leveres også i pakninger med 3 ferdigfylte sprøyter.

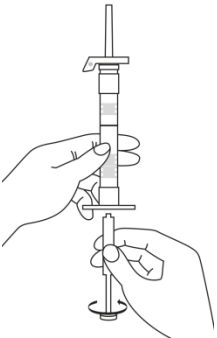
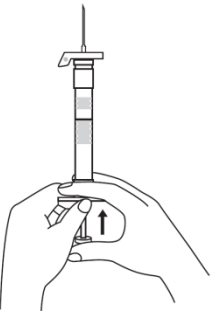
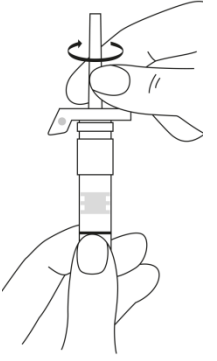
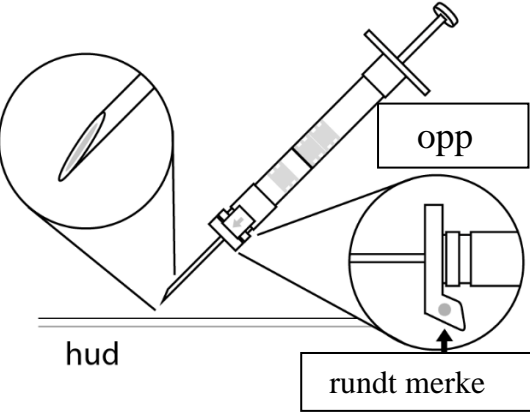
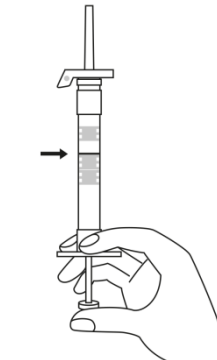
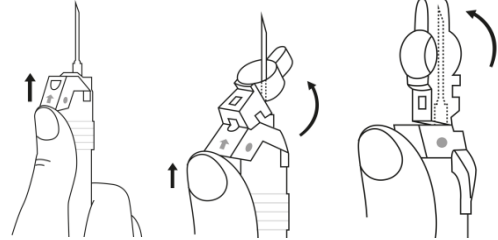
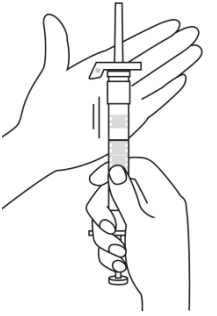
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tillaging og administrering av injeksjonsvæsken

Pulveret og injeksjonsvæsken må blandes før bruk. **Merk! Trekk aldri stempelet tilbake under tilberedning, dette kan føre til lekkasje ved proppen eller ved stempelet.** Les og følg bruksanvisningen:

Generelle råd

- Påse at suspensjonen er homogen før bruk.
- Den ferdige suspensjonen skal brukes umiddelbart.
- Som for andre legemidler som krever kronisk administrering ved injeksjon, skal injeksjonsstedet varieres.
- Preparatet inneholder ikke konserveringsmiddel, og suspensjonen skal derfor kastes dersom den ikke anvendes umiddelbart.
- Injeksjonsstedet skal ikke masseres.
- Ved behov kan det legges plaster på injeksjonsstedet.
- Enanton Depot Dual 3,75 mg inneholder rensset gelatin som i sjeldne tilfeller kan gi sjokk og anafylaktiske symptomer. Pasienten bør derfor observeres nøye etter administrering av legemidlet.

	<p>1. For å klargjøre for injeksjon <u>holdes sprøyten rett opp (kanylen opp)</u>. Skru fast stempelet på sprøyten bunn til den bakerste gummiproppen begynner å snurre.</p>		<p>5. Hold sprøyten med kanylen opp slik at du ser om det er luftbobler i sprøyten. Dersom luftbobler er synlige, trykk forsiktig på stempelet til all luft (men ingen væske) er fjernet fra sprøyten.</p>
	<p>2. <u>Hold sprøyten rett opp (kanylen opp)</u>. Kontroller at kanylen er ordentlig skrudd fast på sprøyten ved å skru beskyttelseshetten med klokken. Skru ikke til for hardt. Bank forsiktig på sprøyten med en finger slik at pulveret løsner fra sprøyteveggen.</p>	 <p>6. Rengjør hudområdet med aseptisk middel før injeksjon. Når injeksjonen gis, skal prikken på sikkerhetsbeskyttelsen peke oppover. Kontroller at kanylen ikke punkterer et blodkar og injiser alt innholdet i sprøyten under huden samtidig, som ved en normal injeksjon.</p>	
	<p>3. <u>Hold sprøyten rett opp (kanylen opp)</u>. Trykk inn stempelet langsomt (6-8 sekunder) til den midterste gummiproppens øvre del når den blå linjen.</p>	 <p>ETTER INJEKSJON</p>	
	<p>4. <u>Hold sprøyten rett opp (kanylen opp)</u>. Rist sprøyten forsiktig slik at oppløsningen blandes ordentlig. Ferdig injeksjonsvæske er en hvit, melkeaktig suspensjon. Dra forsiktig av beskyttelseshetten.</p>	<p>7. Trekk kanylen ut fra huden. På sikkerhetsbeskyttelsen finnes en pil. Trykk på klaffen på sikkerhetsbeskyttelsen i pilens retning rett etter injeksjonen. Da glir beskyttelsen mot kanylespissen og låses som beskyttelse for kanylen. Kontroller at det er låst ved å lytte og kjenne (når beskyttelsen låses kan du høre et «klikk» og det kjennes et «knepp»).</p>	

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

3,75 mg: 05-3192
11,25 mg:05-3193

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. oktober 2005
Dato for siste fornyelse: 19. november 2009

10. OPPDATERINGSDATO

16.07.2024