

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enanton Depot Dual 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon, ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En ferdigfylt tokammersprøyte inneholder leuprorelinacetat 30 mg tilsvarende 28,58 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.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Injeksjoner med Enanton Depot Dual 30 mg skal administreres subkutan.

Dosering

30 mg leuprorelinacetat administreres subkutan hver 6. måned. Doseringsintervallet bør være 168-180 dager (24-26 uker) for å unngå en ny forverring av symptomene.

Vanligvis foregår behandling av hormonsensitiv cancer prostata i avansert stadium over lengre tid.

Enanton Depot Dual 30 mg bør administreres med forsiktighet til pasienter med nedsatt nyrefunksjon, benmargskompresjon eller uretraobstruksjon og til pasienter med risiko for å utvikle slike tilstander (se også pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved administrering til eldre.

Administrasjonsmåte

Enanton Depot Dual 30 mg skal administreres som en subkutan injeksjon. For rekonstituering av suspensjonen, se pkt. 6.6.

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

Bemerk

Som vist i dyrestudier, er det viktig å unngå utilsiktet intraarteriell injeksjon på grunn av faren for trombose i perifere blodårer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor syntetisk GnRH eller derivater av GnRH eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved behandling med leuprorelin, er det nødvendig med nøye overvåking av leverfunksjonen siden forhøyede verdier av transaminaser, ALP, LD, γ -GT og bilirubin kan oppstå (se også 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, sentralnervesystemanomalier eller tumor, og pasienter som samtidig bruker legemidler som kan forårsake kramper, for eks. bupropion og SSRler. 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 androgenprivasjon 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) 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).

I tiden rett etter administrering av legemidlet kan forhøyet serumtestosteron pga. stimulerende effekt av leuprorelinacetat og forbigående økning i konsentrasjonen av sur fosfatase oppstå. I enkelte tilfeller kan dette assosieres med oppblussing eller økning av tumorvekst, noe som resulterer i midlertidig forverring av pasientens tilstand (se også 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 den første måneden 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.

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 av 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

Ikke relevant. Enanton Depot Dual 30 mg er kun indisert til bruk hos menn.

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 klassifikasjon 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 ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Oppblussing (se pkt. 4.4): 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.

Organklasse-system	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		Døvhhet, tinnitus		
Hjertesykdommer		EKG-forandringer, økt kardiorakal ratio		Palpitasjoner, QT-forlengelse (se pkt. 4.4 og 4.5)
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	Forhøyede verdier av ASAT, ALAT, γ -GT, alkalisk		

Organklasse-system	Vanlige (> 1/100, < 1/10)	Mindre vanlige (> 1/1000, < 1/100)	Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)	Ikke kjent
	(inkl. gulsott),	fosfatase og bilirubin		
Hud- og underhudssykdommer	Svetteing	Dermatitt, hårvekst på hodet, utslett, kløe		Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (se pkt. 4.4), erythema multiforme, toksisk huderupsjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhhet	Artralgi, ostealgi, smerte i skulder, nedre rygg eller lemmer	Myalgi	Redusert benmasse tetthet, osteoporose (inkl. ryggvirvelbrudd)
Sykdommer i nyre og urinveier		Pollakisuri, hematuri, forhøyede nivåer av urea		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Nedsatt libido, impotens, testikulær atrofi	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.

**) Sikkerhetsprofilen til Enanton Depot Dual 30 mg er lik profilen til Enanton Depot Dual 11,25 mg bortsett fra lokale hudreaksjoner, som er mer vanlige med 30 mg enn med 11,25 mg.

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 30 mg inneholder leuprorelinacetat som er en langtidsvirkende GnRH-analog. Den er en potent hemmer av gonadotropinfrisettingen når den gis kontinuerlig i terapeutiske doser.

Studier på mennesker og dyr indikerer at etter initiell stimulering kan kronisk administrering av leuprorelinacetat føre til suppresjon av steroidgenese i ovarier og testikler. Denne effekten er reversibel når behandlingen seponeres.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Virkestoffet leuprorelinacetat frigjøres kontinuerlig fra melkesyrepolymeren i 6 måneder etter injeksjonen av depotsuspensjonen Enanton Depot Dual 30 mg. Bærerpolymeren absorberes over tid på lignende måte som kirurgisk suturmateriale.

Etter en enkel subkutan injeksjon av Enanton Depot Dual 30 mg øker serumnivåene raskt med en påfølgende reduksjon til et platånivå i løpet av få dager. I løpet av 2 timer kan gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon på 100 ng/ml måles. I platåfasen vil det være målbare serumnivåer i inntil > 180 dager etter siste administrering.

Distribusjonsvolumet av leuprorelin hos menn er 36 liter, total clearance er 139,6 ml/minutt (målt ved behandling med Enanton Depot Dual 30 mg).

Ved gjentatt administrering vil et vedvarende fall i testosteronnivåer til kastraksjonsnivå inntreffe, uten forbigående stigning i testosteronnivåer slik som etter første injeksjon.

Ved kronisk nyresvikt ble det i noen tilfeller målt høyere leuprorelinnivåer i serum, mens det hos pasienter med nedsatt leverfunksjon ble målt lavere verdier. Dette ser imidlertid ut til å ikke ha noen klinisk relevans.

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet (LD₅₀)

Depotformuleringen av leuprorelin er undersøkt med hensyn på akutt toksisitet hos hunn- og hannmus og rotter ved 4 forskjellige administrasjonsmåter (i.p., i.m., s.c. og p.o.). Ingen fatale utfall ble registrert ved leuprorelin doser opp til henholdsvis 2000 mg og 5000 mg.

Toksisitet ved gjentatt administrering

Kroniske toksisitetsstudier er utført på rotter og hunder i 13 uker med subkutane eller intramuskulære injeksjoner med opptil 8 mg leuprorelinacetat/kg kroppsvekt/uke, og i 12 måneder med subkutan administrering med opptil 32 mg leuprorelinacetat/kg kroppsvekt/måned.

Ved alle doser som ble testet (laveste dose var 0,8 mg leuprorelinacetat/kg kroppsvekt/måned), ble det observert hudlesjoner ved injeksjonsstedet, samt atrofiske endringer i reproduksjonsorganene. Hos rotter ble det, ved alle dosene, observert en utvikling av vakuoler i levercellene og i tubulære epitelceller i nyrene. Endringene i reproduksjonsorganene skyldes virkestoffets endokrine effekt.

Karsinogenitet, mutagenisitet, effekt på fertilitet

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier over 2 år er utført på rotter og mus. Ved daglig subkutan administrering av leuprorelin i doser på 0,6-4 mg ble det observert doseavhengig økning i pituitære adenomer hos rotter, mens ingen pituitære adenomer ble utviklet hos mus ved daglig doser i 2 år på 60 mg/kg.

Mutagenisitet

In vitro- og *in vivo*-studier av leuprorelinacetat viste ingen tegn til potensiale for mutagenisitet med hensyn til genetiske eller kromosomale mutasjoner.

Fertilitet

Studier hos kjønnsmodne hunnrotter som fikk 10 µg leuprorelinacetat s.c. 2 ganger daglig i 14 dager eller 40 µg s.c. i 13 dager viste en økning i vekten av uterus og ovarier, en økning i hormonnivåer, og frisk corpora lutea etter seponering.

Studier av hunn- og hannrotter i 3 måneder med vedvarende (200 µg/kg kroppsvekt/døgn) eller intermitterende administrering (0,8 eller 2,4 mg/kg kroppsvekt/måned) har vist normal kjønnsdrift i den påfølgende restitusjonsfasen. F1-generasjonen viste ingen abnormaliteter. Kjønnsdriften til F1-generasjonen ble ikke undersøkt.

Kliniske og farmakologiske studier viste at fertilitetssuppresjon var fullstendig reversibel senest 24 uker etter seponering av kontinuerlig tilførsel av leuprorelinacetat.

Reproduksjonstoksisitet

Studier i rotter og kaniner viste ikke noe teratogent potensiale. Embryotoksiske/embryoletale effekter er observert hos kaniner ved doser over 0,24 µg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver til injeksjonsvæske:

Polymelkesyre
Mannitol

Suspenderingsvæske:

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:

352,9 mg hvitt pulver som inneholder 30 mg leuprorelinacetat.

1 ml steril væske

Hver pakning inneholder:

1 ferdigfylt sprøyte med tilhørende 23 G kanyle og sikkerhetsbeskyttelse.

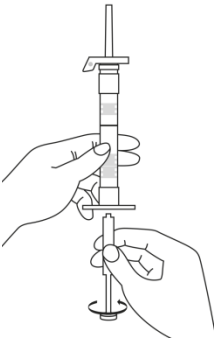
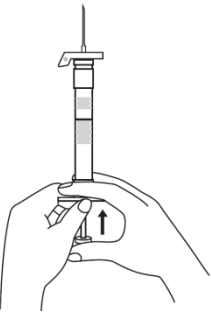
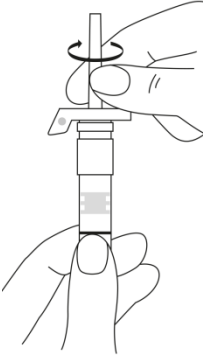
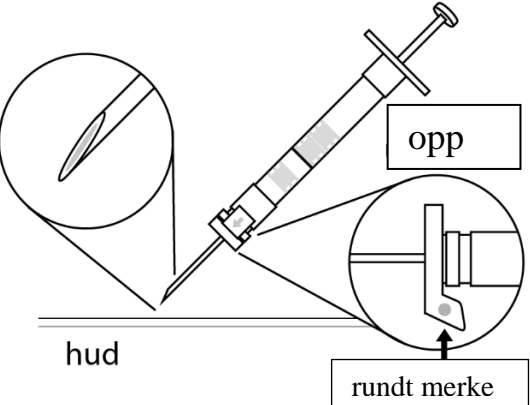
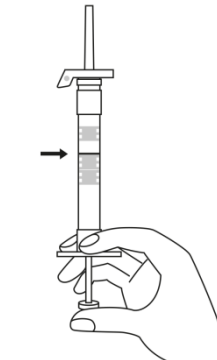
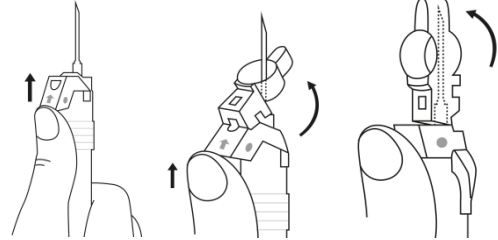
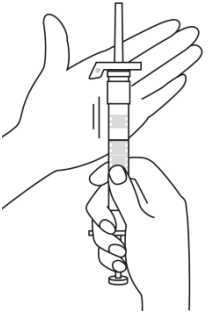
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tillaging og administrering av injeksjonsvæsken

Pulveret og injeksjonsvæsken skal 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 plaster legges på injeksjonsstedet.

	<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 stemplet 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)

06-4184

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. januar 2008
Dato for siste fornyelse: 19. november 2009

10. OPPDATERINGSDATO

16.07.2024