

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Procren Depot 3,75 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i tokammersprøyte
Procren Depot 11,25 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i tokammersprøyte
Procren Depot 30 mg pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i tokammersprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Leuprorelinacetat 3,75 mg, 11,25 mg og 30 mg per respektive ferdigfylt sprøyte.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i tokammersprøyte

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

3,75 mg og 11,25 mg: Ved lokalavansert eller metastaserende prostatacancer som alternativ til kirurgisk kastrasjon. Som neoadjuvant eller adjuvant behandling ved stråleterapi hos pasienter med lokalavansert eller lokalisert prostatacancer i intermediær- eller høyrisikogruppe. Som adjuvant behandling etter radikal prostatektomi hos pasienter med høy risiko for residiv, for eksempel ved lymfeknuteaffeksjon. Symptomatisk behandling av endometriose.

3,75 mg og 11,25 mg hos barn: Behandling av sentral pubertas precox (SPP), for tidlig kjønnsmodning (jenter under 9 år, gutter under 10 år).

30 mg: Prostatacancer i avansert stadium hvor kirurgisk kastrasjon er uønsket eller ikke kan gjennomføres.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Prostatacancer: 3,75 mg subkutan som depotinjeksjon en gang i måneden eller 11,25 mg subkutan som depotinjeksjon hver 3. måned eller 30 mg subkutan som depotinjeksjon hver 6. måned. Behandlingen bør ikke avbrytes ved remisjon eller bedring av tilstanden.

Hos pasienter behandlet med GnRH-analoger for prostatacancer, opprettholdes vanligvis behandlingen ved utvikling av kastrasjonsresistent prostatacancer. Det henvises til relevante retningslinjer.

Endometriose: 3,75 mg som subkutan injeksjon en gang i måneden eller 11,25 mg subkutan som injeksjon hver 3. måned. Behandlingen startes på første til femte menstruasjonsdag. Behandlingen av endometriose bør ikke overstige 6 måneder.

Det anbefales å variere injeksjonssted.

Pediatrisk populasjon

Sentral pubertas precox: Behandling hos barn med leuprorelinacetat skal være under overvåkning av pediatrik endokrinolog. Doseringsskjema må tilpasses individuelt. Anbefalt oppstartsdose er avhengig av kroppsvekten.

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 Procren Depot 3,75 mg sprøyte (tilsvarer 1,88 mg leuprorelinacetat) administreres subkutan som depotinjeksjon en gang i måneden.

Eller

0,5 ml av Procren Depot 11,25 mg sprøyte (tilsvarer 5,625 mg leuprorelinacetat) administreres subkutan som depotinjeksjon hver 3. måned.

Legemiddelrester skal kastes. Vektøkning hos barnet skal følges opp.

Avhengig av aktiviteten av sentral pubertas precox, kan det være nødvendig å øke dosen dersom utilstrekkelig suppresjon (klinisk dokumentasjon på f.eks. spotting eller utilstrekkelig suppresjon av gonadotropin i LHRH test). Laveste dose med effekt som skal administreres fastsettes ved hjelp av LHRH testen.

Sterile abscesser på injeksjonsstedet oppstod ofte når leuprorelinacetat ble administrert intramuskulært ved høyere doser enn anbefalt. I slike tilfeller bør derfor legemidlet administreres subkutan (se også pkt. 4.4).

Det anbefales å bruke minst mulig injeksjonsvolum hos barn for å redusere ulempene forbundet med intramuskulær/subkutan injeksjon.

Behandlingsvarighet avhenger av kliniske parametre ved starten av eller under behandlingen (høydeprognose, veksthastighet, beinalder og/eller beinalder akselerasjon) og bestemmes av behandlede barnelege sammen med foresatt, og hvis hensiktsmessig barnet som blir behandlet. Beinalder bør overvåkes med 6-12 måneders intervall 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.

Graviditet bør utelukkes hos jenter før behandlingsstart. Forekomst av graviditet under behandling 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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor leuprorelin, lignende syntetisk GnRH eller derivater av GnRH eller overfor noen av innholdsstoffene.

Vaginal blødning uten kjent årsak.

Graviditet.

Hos jenter med sentral pubertas precox:

Graviditet og amming.

Vaginal blødning uten kjent årsak.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Procren depot 3,75 mg inneholder rensset gelatin som i sjeldne tilfeller kan gi anafylaksi.

Pasienten bør derfor følges nøye opp etter administrasjon av legemidlet.

Prostatacancerindikasjon:

I enkelte tilfeller sees en kortvarig forverring av symptomene i begynnelsen av behandlingen. Et fåtall av pasientene kan merke en forbigående økning av smerte i bein. Dette kan behandles symptomatisk.

Pasienter med urinveisobstruksjon bør observeres nøye de første ukene av behandlingen.

For pasienter med ryggradsskader forårsaket av metastaser bør leuprorelinbehandlingen innledes etter grundig observasjon. For å unngå en eventuell forverring av symptomene i innledningsfasen, kan man samtidig behandle med antiandrogen.

Kastrasjonsnivået nås vanligvis innen 2 til 4 uker. I enkelte tilfeller ses en ikke tilfredsstillende suppresjon av testosteronproduksjonen. Dette kan skyldes utilstrekkelig opptak av leuprorelin fra injeksjonsstedet. Behandlingssvaret bør monitoreres ved måling av PSA i serum. Ved utilfredsstillende svar, eller ved hevelse på injeksjonsstedet, bør testosteronnivået i serum bestemmes. En forbigående økning i PSA i serum kan av og til forekomme på et tidlig stadium, men verdiene er vanligvis normalisert innen fjerde behandlingsuke.

Endometrioseindikasjon:

Kvinner som behandles bør bruke et ikke-hormonelt prevensjonsmiddel da det er rapportert om graviditeter under behandling med Procren Depot.

Behandlingstiden bør begrenses til 6 måneder da redusert benmasse kan være et resultat av preparatets østrogenreducerende effekt. Hos pasienter som får Procren til behandling av endometriose, har hormonell substitusjonsterapi vist å begrense reduksjon av bentetthet og forekomsten av vasomotoriske symptomer. Reduksjon i bentetthet har vist seg å være reversibel når behandlingen avsluttes etter seks måneder. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med risiko for osteoporose.

Alvorlig vaginalblødning kan opptre ved behandling med Procren depot. Pasientene bør derfor overvåkes og unormale blødninger følges opp.

Bruk av Procren Depot i kvinner kan føre til hemming av hypofyse-gonadal-systemet. Normal funksjon kommer vanligvis tilbake tre måneder etter avsluttet behandlingen med Procren Depot. Derfor diagnostiske undersøkelser av hypofysegonadotropiske og gonadalfunksjoner under behandling og inntil tre måneder etter behandling kan være villedende.

Generelle advarsler og forsiktighetsregler

Metabolske endringer:

Bruk av androgen suppresjonsbehandling inkludert GnRH-agonister kan gi økt risiko for metabolske endringer slik som hyperglykemi, diabetes, hyperlipidemi og fettlever. Blodsukker og/eller glykosylert hemoglobin (HbA1c) og lipider bør overvåkes regelmessig og behandles i henhold til gjeldende behandlingspraksis.

Kardiovaskulære sykdommer:

Pasienter bør overvåkes nøye for symptomer for utvikling av kardiovaskulære sykdommer. Flere studier konkluderer med at bruk av GnRH-agonister hos menn kan øke risikoen for å utvikle hjerteinfarkt, plutselig hjertedød og slag.

Forlengelse av QT intervall:

Androgen suppressjonsbehandling 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 Procren Depot.

Depresjon:

Det er økt risiko for depressive episoder (som kan være alvorlig) hos pasienter som får behandling med GnRH-agonister, som for eksempel Procren Depot. Pasientene bør informeres om dette og få egnet behandling dersom symptomer oppstår.

Konvulsjon:

Det er rapportert tilfeller av kramper i følgende pasientgrupper: kvinner, barn og pasienter med tidligere kramper, epilepsi, cerebrovaskulære sykdommer, sentral nervesystemanomalier eller tumor, og pasienter som samtidig bruker legemidler som kan forårsake kramper, for eks. bupropion og SSRIs. Kramper er også rapportert hos pasienter som ikke hadde noen av de ovennevnte tilstandene.

Alvorlige kutane bivirkninger:

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

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.

Pediatrisk populasjon

Sentral pubertas precox-indikasjon:

Før behandlingsstart er det nødvendig med en nøyaktig diagnose av idiopatisk og/eller nevrogen sentral pubertas precox.

Dette er en langtidsbehandling med individuell tilpasning. Procren Depot 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.

Dersom det danner seg en steril abscess på injeksjonsstedet (oftest rapportert etter intramuskulær injeksjon av høyere dose enn anbefalt) kan absorpsjon av leuprorelinacetat fra injeksjonsstedet bli redusert. I slike tilfeller skal hormonnivåene i blod (testosteron og østrogen) overvåkes med 2-ukers intervall (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 beinmineraltetthet (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 lårbensepifysen (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.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Siden androgen suppresjonsbehandling kan forlenge QT-intervallet, bør samtidig bruk av Procren Depot 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

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk av leuprorelinacetat under graviditet er ikke klarlagt, da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter (se pkt.5.3 Preklinikk) som indikerer en mulig risiko for humane fosterskader. Leuprorelinacetat skal ikke brukes ved graviditet.

Amming:

Det er ukjent hvor mye av leuprorelinacetat som går over i morsmelk. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan skades. Leuprorelinacetat skal ikke brukes under amming.

Fertilitet:

Dyrestudier har vist effekter på reproduksjonsorganer og reproduktiv funksjon (se pkt. 5.3 – Prekliniske sikkerhetsdata). Det er mulig at leuprorelin kan redusere mannlig og kvinnelig fertilitet. Kliniske og farmakologiske studier hos kvinner har vist total reversibilitet av suppresjon av fertilitet når leuprorelinacetat og lignende analoger seponeres, etter kontinuerlig administrering i opptil 24 uker. Det er ingen data tilgjengelig med hensyn på fertilitet hos menn.

Sentral pubertas precox: se pkt. 4.3 Kontraindikasjoner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Mange bivirkninger er assosiert med leuprorelinacetats farmakologiske effekt (endringer i ulike hormonnivåer).

Tabell 1 viser bivirkninger fra kliniske studier og fra perioden etter markedsføring. Bivirkningene er sortert etter organklassesytem og følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$),

vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelig data).

Noen bivirkninger fra perioden etter markedsføring er ikke rapportert for alle pasientgrupper (menn, kvinner, barn) og frekvensen som er rapportert for gruppene er i enkelte tilfeller ulik basert på klinisk studiedokumentasjon. Der frekvensen er ulik er høyeste frekvens valgt.

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Vaginal infeksjon ^{*, 3}
	Vanlige	Bronkitt ² , urinveisinfeksjon ²
	Mindre vanlige	Infeksjon ^{1, 3} , Rhinitt ^{1, 2} , virusinfeksjon ^{1, 2} , candida ^{1, 2} , sepsis ^{1, 2} , pyelonefritt ^{1, 3} , furunkel ^{1, 3} , soppinfeksjon i huden ^{1, 2} , infisert cyste ^{1, 2}
	Ikke kjent	Pneumoni
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Pseudolymfom ^{1, 2} , neoplasme ^{1, 2}
	Ikke kjent	Hudkreft, oppblussing av prostatatumor aktivitet [*]
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi ²
	Mindre vanlige	Eosinofili ^{1, 2}
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet ^{1, 2}
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon
Endokrine sykdommer	Ikke kjent	Struma, hypofyseapopleksi
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Unormal vektøkning [*]
	Vanlige	Nedsatt appetitt, økt appetitt, hyperkolesterolemi ³ , unormal vekttap ^{*, 2}
	Mindre vanlige	Hypoglykemi ^{1, 2} , hyperglykemi ² , dehydrering ^{1, 2}
	Ikke kjent	Diabetes mellitus, hyperlipidemi, hyperfosfatemi, hypoproteinemi, ikke-alkoholisk fettlever sykdom ²
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Redusert libido [*] , emosjonell labilitet ^{*, 3} , nervøsitet ³ , insomni, depresjon
	Vanlige	Forvirringstilstand ³ , fiendtlighet ³ , angst ³ , alvorlig depresjon ³
	Mindre vanlige	Personlighetsforstyrrelser ^{1, 3} , vrangforestilling ^{1, 3} , eufori ^{1, 3} , apati ^{1, 3} , unormale tanker ^{1, 3} , søvnforstyrrelser ²
	Ikke kjent	Økt libido, humørsvingninger, uro
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet, hodepine [*]
	Vanlige	Parestesier, hypertoni ³ , migræne ³
	Mindre vanlige	Tremor ^{1, 2} , enkle partielle epileptiske anfall ^{1, 2} , amnesi ^{1, 3} , somnolens, synkope ^{1, 3} , ataksi ^{1, 3}
	Ikke kjent	Letargi, dårlig hukommelse, dysgeusi, hypoestesi, tap av bevissthet, perifer nevropati, lammelse, nevromyopati, kramper, forbigående iskemisk anfall, cerebrovaskulær hendelse, idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt 4.4)
Øyesykdommer	Vanlige	Nedsatt syn
	Mindre vanlige	Øyesykdom ^{1, 3} , øyesmerter ^{1, 3}
	Ikke kjent	Uskarpt syn, tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresmerter ^{1, 2} , tinnitus ^{1, 2}

	Ikke kjent	Nedsatt hørsel, døvhet
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner ³ , hjertheinsuffisiens ²
	Mindre vanlige	Hjertearytmier, angina pectoris ² , ventrikkelekstrasystole ^{1, 2} , atrioventrikulær blokkade ^{1, 2}
	Ikke kjent	Hjerteinfarkt, takykardi, bradykardi, QT-forlengelse
Karsykdommer	Svært vanlige	Vasodilatasjon*, rødmning ² , hetetokter*, ²
	Vanlige	Lymfeødem ² , hypertensjon ² , tromboflebitt ²
	Mindre vanlige	Angiopati ^{1, 2} , aneurisme ^{1, 2} , sirkulatorisk kollaps ^{1, 2} , hematom ^{1, 2} , dårlig perifer sirkulasjon ^{1, 2}
	Ikke kjent	Trombose, åreknuter, hypotensjon (inkl. ortostatisk)*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné ² , astma ² , akutt lungeødem ^{1, 2}
	Mindre vanlige	Epistakse, hoste ^{1, 2} , KOLS ^{1, 2} , dysfoni ^{1, 3} , emfysem ^{1, 2} , hemoptyse ^{1, 2}
	Ikke kjent	Pleural effusjon, lungeemboli, interstitiell lungesykdom, tette bihuler, respirasjonsforstyrrelser, lungefibrose, lungeinfiltrat, halsbetennelse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Forstoppelse, diaré, munntørret ³ , magesmerter ^{1, 3}
	Mindre vanlige	Oppblåst mage ^{1, 3} , oppkast ^{1, 2} , blødning i tannkjøttet ^{1, 3} , dyspepsi ^{1, 3} , flatulens ^{1, 3} , gastritt
	Ikke kjent	Gastrointestinale blødninger, dysfagi, rektale polypper, magesår
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Kolestatisk hepatitt ^{1, 2} , hepatocellulær skade ^{1, 2} , leverømheter ^{1, 3}
	Ikke kjent	Gulsott, alvorlig leverskade
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hyperhidrose*, akne*, ³
	Vanlige	Alopesi, kløe ² , ekkymose ³ , seboré*, ³ utslett*, tørr hud*, hirsutisme*, ³
	Mindre vanlige	Fotosensitivitetsreaksjoner ^{1, 3} , nattlig svette ² , hypotrikose ^{1, 2} , makuløst utslett, unormal hårvekst
	Ikke kjent	Dermatitt, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) (se pkt. 4.4), toksisk huderupsjon, urtikaria, pigmenteringsforstyrrelser, økt hodehårvekst, hudforandringer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Skjelettsmerter ²
	Vanlige	Ryggsmerter, artropati ³ , smerter i ekstremiteter ² , nakkesmerter ³ , nakkestivhet ³ artralgi, muskelsvakhet*, ²
	Mindre vanlige	Muskelspasmer ^{1, 2} , myalgi, artritt ^{1, 3}
	Ikke kjent	Seneskjedefbetennelse, hevelse i skjelettet, Bekhterevs sykdom
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Nokturi ²
	Vanlige	Dysuri, hematuri ²
	Mindre vanlige	Urininkontinens, urinretensjon ² , pollakisuri, polyuri ^{1, 2} , miksjonsforstyrrelser ^{1, 2}
	Ikke kjent	Blærespasmer, urinveisobstruksjon,

		urinlatingstrang
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært vanlige	Eretil dysfunksjon ^{*, 2} , testikkelforstyrrelser ²
	Vanlige	Testikkelatrofi ^{*, 2} , gynekomasti ^{*, 2} , brystatrofi ^{*, 3} , genital utflod ^{*, 3} , bekkensmerter ³ , smerter i bryster ^{*, 3} ,
	Mindre vanlige	Galaktore ^{1, 3} , testikkelsmerter ^{1, 2} , brystforstørrelse, brystspreg ^{1, 3}
	Ikke kjent	Menstruasjonsforstyrrelser (gjennombruddsblødning, menoragi, dysmenoré og metroragi) Hevelse i penis, smerter i prostata, penisforstyrrelse, reduksjon i testikkelstørrelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue ² , reaksjoner på injeksjonssted: erytem ² ,
	Vanlige	Smerter, asteni, brystsmerter, frysninger, tørste ³ , ødem ³ , perifer ødem, varmekfølelse [*] , influensalignende sykdom ² , reaksjoner på injeksjonssted: indurasjon ² , smerter, ødem/hevelse ² , betennelse ² , abscess ²
	Mindre vanlige	Generelt ødem ^{1, 3} , ansiktsødem ^{1, 3} , gravitasjonsødem i føtter og legger ^{1, 2} , forstyrrelser i gange ^{1, 2} , tørre slimhinner ^{1, 2} , malaise ^{1, 2} , reaksjoner på injeksjonssted: overfølsomhet ^{1, 3} , irritasjon ^{1, 2}
	Ikke kjent	Feber, bekkenfibrose, inflammasjon, reaksjoner på injeksjonssted: hematoma, infeksjon
Undersøkelser	Svært vanlige	Forhøyet laktase dehydrogenase ²
	Vanlige	Unormal EKG ² , Forhøyet nivå i blodet: alkalisk fosfatase ² , prostataspesifikt antigen ^{*, 2} , ASAT ² , ALAT ² , γ-GTP ² , transaminaser ^{1, 2}
	Mindre vanlige	Forhøyet sedimenteringshastighet av røde blodceller ^{1, 2} , unormal leverfunksjonstest ^{1, 2} , protein i urinen ^{1, 2} . Forhøyet nivå i blod: antall hvite blodceller ^{1, 2} , antall retikulocytter ^{1, 2} , urea ^{1, 2} , testosteron ^{1, 2} , kalsium ^{1, 2} , urinsyre ² . Redusert nivå i blod: antall blodplater ^{1, 2} , hemoglobin ^{1, 2}
	Ikke kjent	EKG-tegn på hjerteiskemi, økt kardiotorakal ratio, bilyd på hjertet, bilyd på lungene grunnet pleural friksjon, forlenget protrombintid, forlenget tromboplastintid, svekket glukosetoleranse* osteoporose*, redusert bentetthet*. Forhøyet nivå i blod: kreatinin, bilirubin, LDL*, triglycerider*, kalium. Redusert nivå i blod: antall hvite blodceller, kalium.
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Brudd ^{1, 2} , hodeskade ^{1, 2} , fall ^{1, 2} , okklusjon av teknisk utstyr ^{1, 2}
	Ikke kjent	Spinal brudd
Kirurgiske og medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Tumorseksjon ^{1, 2} , transuretral reseksjon av urinblæren ^{1, 2} , litotripsi ^{1, 2}

* Bivirkninger vanligvis assosiert med den farmakologiske effekten av leuprorelinacetat på steroidogenesis

¹ Frekvens basert på én hendelse i relevante studier gruppert etter dose/formulering

² Observert hos mannlige pasienter i kliniske studier på prostatakreft

³ Observert hos kvinnelige pasienter i kliniske studier på endometriose

Pediatrisk 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.

Bivirkningsfrekvens: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelig data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Faryngitt, rhinitt, sinusitt, influensa
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne	Generelle allergiske reaksjoner (feber, utslett f.eks. kløe, anafylaktiske reaksjoner)
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Pubertas precox (fremskyndt seksuell modning)
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Forsinket vekst
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Emosjonell labilitet
	Mindre vanlige	Depresjon
	Vanlige	Hodepine
Nevrologiske sykdommer		Som for andre legemidler i denne gruppen, er det i svært sjeldne tilfeller rapportert hypofyseapopleksi etter første injeksjon gitt til pasienter med hypofyseadenom
	Mindre vanlige	Somnolens, hyperkinesi
	Ikke kjent	Idiopatisk intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri) (se pkt 4.4)
Karsykdommer	Vanlige	Vasodilasjon*
	Mindre vanlige	Hypertensjon, perifere karsykdommer
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Astma
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter/magekramper, kvalme/oppkast
	Mindre vanlige	Gingivitt, dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Akne, utslett inkludert erythema multiforme*
	Mindre vanlige	Purpura, hirsutisme, leukoderma, negleforandringer, hudhypertrofi
	Ikke kjent	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN) (se pkt. 4.4), toksisk huderupsjon, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Muskelsykdom
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Vaginal blødning, spotting, utflod
		Merk: 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.
	Mindre vanlige	Feminisering, forstyrrelser i livmorhalsen, dysmenoré
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet, leddsmerter
	Mindre vanlige	Hypertrofi, forverring av eksisterende tumor
Undersøkelser	Mindre vanlige	Tilstedeværelse av antinukleær faktor, forhøyet senkningsrate

* Bivirkninger vanligvis assosiert med den farmakologiske effekten av leuprorelinacetat på steroidogenesis

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

Det er ingen klinisk erfaring med virkningene av en akutt overdose av leuprorelinacetat depot suspensjon. I tilfeller av overdosering bør pasientene overvåkes nøye og behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe:

Gonadotropin frigjørende hormonanalog. ATC-kode: L02A E02.

Virkningsmekanisme:

Leuprorelinacetat er en langtidsvirkende GnRH-analog, som virker som en potent hemmer av gonadotropin-frisettingen når det gis kontinuerlig i terapeutiske doser. Effekten er reversibel ved opphør av behandlingen.

Leuprorelin er ca. 70 ganger mer aktivt enn naturlig LHRH. Ved tilførsel av LHRH-analoger oppnås initialt en økt frigjøring av FSH og LH og dermed også en økning i serumkonsentrasjonen av testosteron hos menn. Etter ca. 2 uker oppnås en blokkering av denne frigjøringen med senket hormonproduksjon som følge.

I kliniske studier hos pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatacancer med legemidler som androgenhemmerene abirateronacetat og enzalutamid, docetaxel, cabazitaxel og Ra-223, kontinuerte pasientene behandlingen med GnRH-agonister som leuprorelin.

Farmakodynamiske effekter:

Da mange prostatatumorer er androgenavhengige, kan dette resultere i en hemming av tumortilvekst og atrofi av reproduksjonsorganene. Suppresjon av spermatogenesis er en følge av dette, men er reversibel ved seponering.

Pediatrisk populasjon:

Reversibel suppresjon av gonadotropinsekresjon fra hypofysen forekommer med påfølgende reduksjon av østradiol- eller testosteronnivå til verdier som er vanlige for prepubertal alder.

I starten kan gonadal stimulering forårsake vaginal blødning hos jenter som allerede har menstruasjonssyklus ved behandlingsstart. Bortfall av blødning kan forekomme ved behandlingsstart. Blødningene stopper vanligvis etter hvert under behandlingen.

Følgende terapeutiske effekter er vist:

- Suppresjon av gonadotropinsekresjon, til prepubertal nivå, både basalnivå og nivå etter stimulering
- Suppresjon av tidlig økt kjønnsormonnnivå til prepubertal nivå og stans av for tidlig menstruasjon
- Stans/involusjon av somatisk pubertetsutvikling («Tanner stages»)
- Forbedring/normalisering av forholdet mellom kronologisk alder og beinalder
- Forebygging av progressiv akselerasjon av beinalder
- Reduksjon/normalisering av veksthastighet
- Økning av sluthøyden.

Behandling resulterer i suppresjon av patologisk, prematur aktivert hypotalamus-hypofysen-gonade akse i henhold til prepubertal alder.

I en langtidsstudie hos barn behandlet med leuprorelin med doser opptil 15 mg månedlig i mer enn 4 år, ble det sett tilbakefall av pubertal progresjon etter behandlingsseponering. Oppfølging av 20 kvinnelige deltakere til voksen alder viste normal menstruasjonssyklus hos 80 % av kvinnene, og 12 svangerskap hos 7 av kvinnene hvorav 4 av disse var gravide flere ganger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Som følge av manglende absorpsjon fra mage-/tarmkanalen er ikke leuprorelin aktivt ved peroral bruk. Absorpsjon fra injeksjonsstedet følger 1. ordens kinetikk. Biotilgjengeligheten etter subkutan administrasjon er tilnærmet fullstendig (94%).

Distribusjon: Leuprorelinacetat utløses med konstant hastighet over en periode på minst 4 uker og medfører en testosteronsuppresjon som er ekvivalent med den som ses ved daglig injeksjon av 1 mg leuprorelinacetat. Innen to til fire uker har testosteronnivået kommet under kastrasjonsnivået (definert til 0,25 ng/ml) for majoriteten av pasientene. Dette nivået opprettholdes så lenge behandlingen pågår.

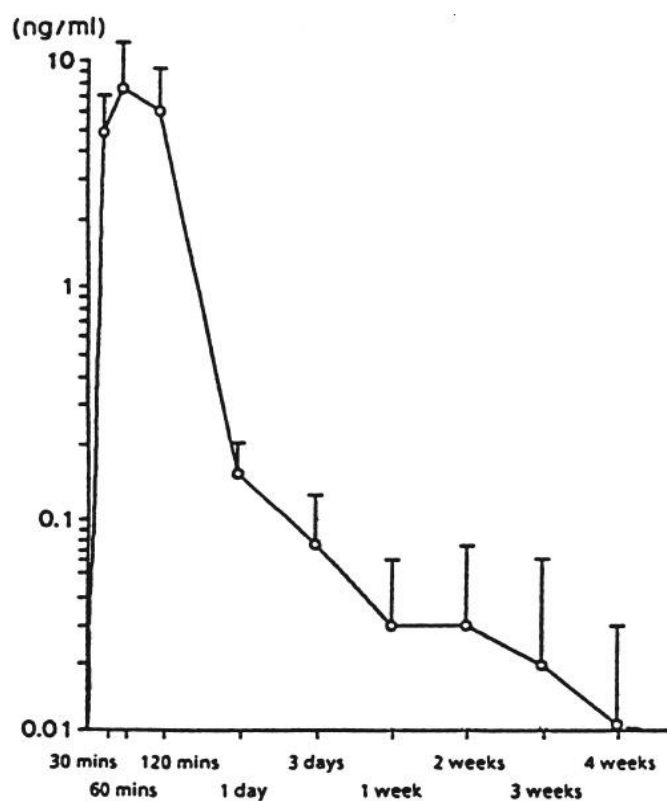
Eliminasjon: Elimineringen av leuprorelin etter subkutan administrasjon kan beskrives med en tokompartiment åpen modell med eliminasjon fra det sentrale kompartment. Halveringstiden er kort, ca. 3 timer. Bindingsgraden til plasmaproteiner er 46%. Eksogent GnRH fordeles i ekstracellulærvæsken med et sannsynlig distribusjonsvolum på 32 liter. Forbindelsen elimineres ved enzymatisk nedbryting eller renal utskillelse.

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

Pediatrisk populasjon:

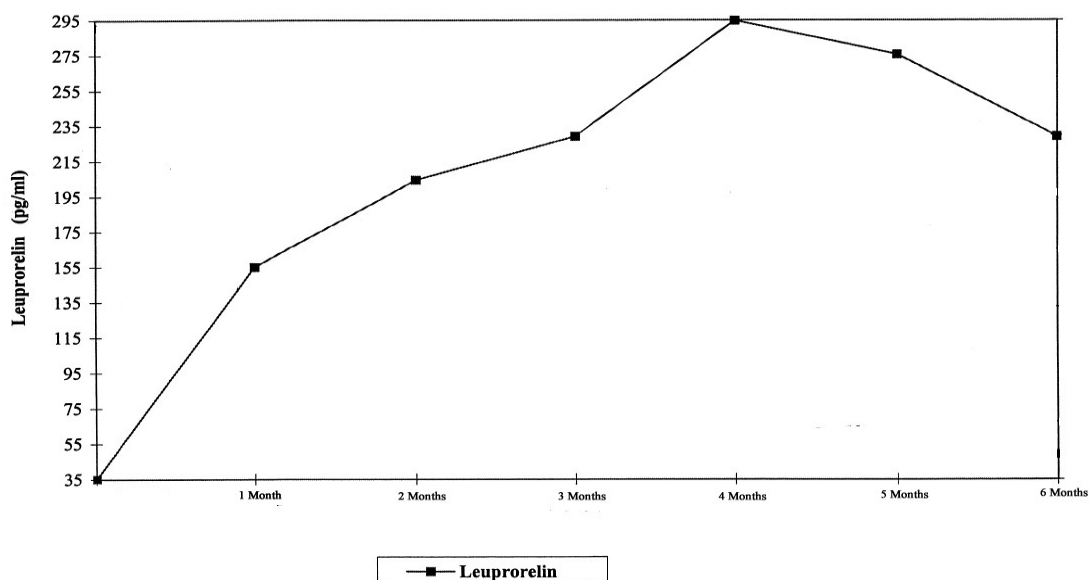
Figur 1 viser nivå av leuprorelin i serum etter subkutan administrering av depotinjeksjon ved doser på 30 mikrog/kg kroppsvekt. «Peak» serumnivå ble nådd 60 minutter etter administrering ($7,81 \pm 3,59$ ng/ml). AUC_{0-672} er $105,78 \pm 52,40$ ng x time/ml.

Figur 1: Leuprorelinnivå i serum etter subkutan administrering av Procren Depot 3,75 mg ved doser på 30 mikrog/kg kroppsvekt (n=6) (Mean $\pm$ SD).



Figur 2 viser leuporelinnivå i serum, etter subkutan administrering av depotinjeksjon med 3-måneders depot (2 injeksjoner) hos barn de første 6 månedene av behandlingen. Leuporelinnivå i serum økte til maks serumnivå i løpet av 4 måneder etter den første injeksjonen ($294,79 \text{ pg/ml} \pm 105,42$) og minket litt ved 6 måneder ($229,02 \text{ pg/ml} \pm 103,33$).

Figur 2: Leuporelinnivå i serum de seks første månedene av behandlingen med Procren Depot 11,25 mg (2 subkutane injeksjoner) (n=42-43).



5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er blitt rapportert om utvikling av benign pituitær hyperplasi og benign pituitær adenom i rotter som er behandlet med leuprorelinacetat.

Hos pasienter behandlet med leuprorelinacetat for opptil tre år med doser så høye som 10 mg/dag og for opptil to år med doser så høye som 20 mg/dag kunne ikke pituitær abnormaliteter bevises.

Mutagenisitetstudier på bakterie- og pattedyr-systemer viste ingen mutagenisitets-potensiale hos leuprorelinacetat.

Hos både rotter og kaniner er det observert økt føtal mortalitet og redusert føtal vekt etter eksponering for leuprorelinacetat. I tillegg er det hos kaniner sett en doseavhengig økning av alvorlige misdannelser (hovedsakelig skader i ryggvirvlene og hydrocefali) ved doser på 0,00024, 0,0024 og 0,024 mg/kg (1/300 til 1/3 av høyeste humane dose). Administrasjon av leuprorelinacetat til hunn- og hann-rotter ved doser på 0,024, 0,24, og 2,4 mg/kg månedlig i 3 måneder (så lavt som 1/300 av den beregnede månedlig human dose) forårsaket atrofi av reproduktive organer og undertrykkelse av reproduktive funksjon.

6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Procren Depot 3,75 mg:

Pulver til injeksjonsvæske:

D,L-melkesyre/glykolsyre kopolymer, gelatin, mannitol.

Væske til injeksjonsvæske:

Karmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, konsentrert eddiksyre, vann til injeksjonsvæsker.

Procren Depot 11,25 mg:

Pulver til injeksjonsvæske:

Poly (D,L-melkesyre), mannitol.

Væske til injeksjonsvæske:

Karmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, konsentrert eddiksyre, vann til injeksjonsvæsker.

Procren Depot 30 mg:

Pulver til injeksjonsvæske:

Poly (D,L-melkesyre), mannitol.

Væske til injeksjonsvæske:

Karmellosenatrium, mannitol, polysorbat 80, konsentrert eddiksyre, 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 rekonstituering må suspensjonen brukes umiddelbart, eller kastes.

Ferdig injeksjonsvæske: 12 timer ved oppbevaring ved høyst 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen beskyttet mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Procren Depot 3,75 mg: Injeksjonssprøyte med 2 kamre (USP Type I glass) utstyrt med 25 G kanyle av rustfritt stål. Klorobutyl-gummipropper som er silikonert. Sprøytetempel er fremstilt av polypropylen. Pakningen med 1 injeksjonssprøyte inneholder 1 injeksjonstørk. Pakningen med 3 injeksjonssprøyter inneholder 3 injeksjonstørk.

Procren Depot 11,25 mg: En injeksjonssprøyte med 2 kamre (USP Type I glass) utstyrt med en 23 G kanyle av rustfritt stål. Klorobutylgummi propper som er silikonert. Sprøytetempel er fremstilt av polypropylen. Pakningen inneholder dessuten 1 injeksjonstørk.

Procren Depot 30 mg: En injeksjonssprøyte med 2 kamre (USP Type I glass) utstyrt med en 23 G kanyle av rustfritt stål. Klorobutylgummi propper som er silikonert. Sprøytetempel er fremstilt av polypropylen. Pakningen med 1 injeksjonssprøyte inneholder 1 injeksjonstørk. Pakningen med 2 injeksjonssprøyter inneholder 2 injeksjonstørk.

Pakningsstørrelser:

1 x 3,75 mg, tokammersprøyte

3 x 3,75 mg, tokammersprøyte

1x11,25 mg, tokammersprøyte

1 x 30 mg, tokammersprøyte

2 x 30 mg, tokammersprøyte

1 x 30 mg, tokammersprøyte, sykehuspakning

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Instruksjoner om bruk og håndtering

Formuleringen består av pulver til injeksjonsvæske som skal suspenderes i det medfølgende suspensjonsmiddelet.

Tilberedning av injeksjonsvæsken:

Procren Depot pulver og væske til injeksjonsvæske, suspensjon i tokammersprøyte består av en injeksjonssprøyte med 2 kamre og en 25-G kanyle (for 3,75 mg) eller 23-G kanyle (for 11,25 mg og 30mg). Det fremre kammer inneholder 3,75 mg eller 11,25 mg eller 30 mg leuprorelinacetat, som pulver, og det bakre kammer inneholder 1 ml væske. Tilbered injeksjonsvæsken umiddelbart før administrasjonen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie AS
Postboks 565
1327 Lysaker
Norge

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

3,75 mg: 04-2944
11,25 mg: 02-550
30 mg: 07-5124

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

3,75 mg:
30-03-2005 / 03-05-2009

11,25 mg:
03-05-2004 / 03-05-2009

30 mg:
31-03-2009 / 10-10-2013

10. OPPDATERINGSDATO

12.07.2024