

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enanton Depot Dual 3,75 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, förfylld spruta
Enanton Depot Dual 11,25 mg pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller leuprorelinacetat 3,75 mg respektive 11,25 mg.

Hjälpämne med känd effekt

Enanton Depot Dual 3,75 mg innehåller polysorbat 80, 1,0 mg/ml.

Enanton Depot Dual 11,25 mg innehåller polysorbat 80, 1,0 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension, förfylld spruta

Den förfyllda sprutan är en tvåkammarspruta försedd med injektionsnål och säkerhetsskydd, med vitt pulver i främre kammaren och klar färglös vätska i bakre kammaren.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Prostatacancer i avancerat stadium då orkidektomi ej anses indicerad.
Symtomlindring vid endometrios.

Barn:

Behandling av central *pubertas praecox* (flickor under 9 år, pojkar under 10 år).

4.2 Dosering och administreringsätt

Enanton Depot Dual 3,75 mg och 11,25 mg ska ges subkutant.

Dosering

Prostatacancer: Vanlig dos för vuxna är 3,75 mg leuprorelinacetat (en månads depåformulering) subkutant var 4:e vecka alternativt 11,25 mg (tre månaders depåformulering) subkutant var 3:e månad. Behandlingen bör inte avbrytas eller avslutas i förtid vid remission eller förbättring.

Enanton Depot Dual ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, ryggmärgskompression eller uretärobstruktion samt till patienter med risk för utveckling av dessa tillstånd (se även 4.4). Försiktighet bör också iaktas vid administrering till äldre patienter.

Endometrios

Vanlig dos för vuxna är 3,75 mg leuprorelinacetat subkutant var 4:e vecka. Behandlingen inleds på första till femte menstruationsdagen. Rekommenderad behandlingstid är 6 månader.

Pediatrisk population

Behandling av barn med leuprorelinacetat bör ske under överinseende av en pediatrisk endokrinolog. Doseringen är individuell. Den rekommenderade startdosen beror på kroppsvikten.

Barn med kroppsvikt ≥ 20 kg

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

1 ml Enanton Depot Dual (3,75 mg leuprorelinacetat) suspension administreras en gång i månaden som en subkutan injektion.

Enanton Depot Dual 11,25 mg

1 ml Enanton Depot Dual (11,25 mg leuprorelinacetat) suspension administreras var tredje månad som en subkutan injektion.

Barn med kroppsvikt < 20 kg

Enanton Depot Dual 3,75 mg och 11,25 mg bör inte användas till barn med kroppsvikt under 20 kg, då den utfyllda sprutan inte är anpassad för att administrera doser mindre än 1 ml suspension.

Beroende på symtomen kan det vara nödvändigt att öka dosen vid otillräcklig inhibition (kliniskt svar t.ex. småblödningar eller otillräcklig suppression av gonadotropin i LHRH-test). Den lägsta effektiva dosen per månad bör sedan bestämmas med hjälp av LHRH-test.

Det rekommenderas att ge lägsta möjliga injektionsvolym hos barn för att minska obehag i samband med intramuskulär/subkutan injektion.

Behandlingstiden beror på kliniska parametrar vid behandlingsstart och under behandlingen (prognos för slutlig längd, tillväxthastighet, skelettålder och/eller accelererad skelettålder) och bestäms av behandlande barnläkare tillsammans med vårdnadshavare och, i förekommande fall, även med det behandlade barnet. Skelettåldern bör övervakas med 6–12 månaders intervall under behandlingen.

Hos flickor där skelettmognaden är mer än 12 år och hos pojkar där skelettmognaden är mer än 13 år bör utsättande av behandlingen övervägas med hänsyn till de kliniska parametrarna.

Hos flickor ska graviditet uteslutas innan behandling påbörjas. Förekomsten av graviditet under behandlingen kan inte uteslutas. I sådana fall bör en läkare kontaktas.

Observera

Doseringsfrekvens för att förhindra återfall av symptom på central *pubertas praecox* bör vara:

Enanton Depot Dual 3,75 mg var 30:e dag ± 2 dagar

Enanton Depot Dual 11,25 mg var 90:e dag ± 2 dagar.

Administreringssätt

Enanton Depot Dual ska ges som subkutan injektion, för beredning av injektionsvätskan se avsnitt 6.6.

Enanton Depot Dual bör beredas, rekonstitueras och administreras endast av sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner.

4.3 Kontraindikationer

Leuprorelinacetat är kontraindicerat vid följande fall:

- överkänslighet mot syntetiskt GnRH eller GnRH-derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- graviditet. Se även avsnitt 4.6.
- amning. Se även avsnitt 4.6.

- odiagnostiserad onormal genitalblödning.

Hos flickor med central *pubertas praecox*:

- graviditet och amning
- odiagnosticerad vaginalblödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Enanton Depot Dual 3,75 mg innehåller renat gelatin som i mycket sällsynta fall kan ge anafylaktiska symtom (urtikaria, dyspné, ödem i läppar och larynx etc. [se även avsnitt 4.8]). Patienten bör därför observeras noga efter administrering av läkemedlet.

Noggrann övervakning av leverfunktion är nödvändigt under behandling med leuprorelinacetat då förhöjda transaminasvärden, alkaliskt fosfat, LD, gamma-GT och bilirubin kan uppkomma (se även avsnitt 4.8).

Kramper

Efter marknadsföring finns det rapporter om kramper hos patienter som behandlats med leuprorelinacetat och dessa händelser är rapporterade både hos barn och vuxna, samt hos personer med och utan epilepsi, krampsjukdomar eller riskfaktorer för kramper.

Depression

Det finns en ökad risk för depression (som kan vara allvarlig) för patienter som behandlas med GnRH-agonister, som leuprorelinacetat. Patienterna bör informeras om detta och behandlas på lämpligt sätt om symtom uppkommer.

Bentäthet

Långvarig östrogendeprivation, genom bilateral ooforektomi, ovarieablation eller administrering av GnRH-analoger, eller långvarig androgendeprivation, antingen genom bilateral orkidektomi eller administrering av GnRH-analoger, är associerad med ökad risk för benförlust, särskilt hos patienter med ytterligare riskfaktorer, vilket kan leda till osteoporos och ökad risk för benfraktur (se även avsnitt 4.8).

Metabola förändringar och kardiovaskulära risker

Hämning av endogen könshormonproduktion, som vid androgen deprivationsbehandling (som identifierats från epidemiologiska data) eller östrogendeprivation (t.ex. hos menopausala kvinnor) är associerad med metabola förändringar (t.ex. minskad glukostolerans, exacerbation av befintlig diabetes och fettlever) samt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom (se avsnitt 4.8). Emellertid kunde inte prospektiv data bekräfta något samband mellan behandling med GnRH-analoger och en ökning av kardiovaskulär dödlighet. Patienter med hög risk för metabola förändringar, metabolt syndrom, eller kardiovaskulär sjukdom bör genomgå lämplig övervakning.

Mycket allvarliga hudbiverkningar

Mycket allvarliga hudbiverkningar (SCARs), inklusive Stevens–Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med leuprorelin. Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecken och symtom och ska övervakas noga för allvarliga hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska leuprorelin omedelbart sättas ut och en alternativ behandling ska övervägas (enligt vad som är lämpligt).

Prostatacancer

Förhöjt serumtestosteron, orsakat av den stimulerande effekten av leuprorelinacetat, samt övergående ökning av sura fosfataser kan uppkomma tiden närmast efter den första administreringen. I vissa fall kan detta vara associerat med uppblossning eller ökning av tumörväxt, resulterande i tillfällig försämring av patientens tillstånd (se även avsnitt 4.8). Dessa symtom avtar oftast vid fortsatt behandling. För att minska risken för uppblossning kan ett antiandrogen ges med start 3 dagar innan

leuprorelinadministrering och fortsättning under de första två till tre veckorna av leuprorelinbehandlingen.

Serumtestosteron och PSA-koncentration (prostata-specifikt antigen) kan monitoreras för att fastställa behandlingssvar. Kastrationsnivån nås efter 2–4 veckor och bibehålls sedan genom hela behandlingsdurationen.

Då uretärobstruktion (se även avsnitt 4.8) eller ryggmärgskompression kan uppkomma hos patienter med urinvägsobstruktion respektive patienter med metastaser i ryggraden, bör läkemedlet administreras med försiktighet och patienten bör noga observeras under första månaden efter behandlingsstart.

Androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet.

För patienter med QT-förlängning i anamnesen eller med riskfaktorer för QT-förlängning samt för patienter som samtidigt behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Enanton Depot Dual påbörjas.

Endometrios

Innan behandlingen inleds ska graviditet uteslutas (se avsnitt 4.3). Behandlingen inleds på första till femte menstruationsdagen. Under behandling med leuprorelinacetat ska patienten instrueras att använda icke-hormonell antikonception för att förhindra graviditet.

Innan behandling med leuprorelinacetat inleds bör man noggrant skilja sjukdomar med liknande symtom (maligna tumörer) från endometrios. Om tumörer upptäcks under behandling med Enanton Depot Dual eller om ingen symtomförbättring ses, ska behandlingen avbrytas.

Enanton Depot Dual inducerar, liksom andra GnRH-analoger, övergående ökning av estradiolkoncentrationer i början av behandlingen.

Första tiden efter behandlingsstart kan en övergående försämring av det kliniska tillståndet uppträda, vilken dock försvinner vid fortsatt behandling.

Effekten av en injektion med Enanton Depot Dual 3,75 mg varar i 4 veckor. Injektioner givna mer sällan kan resultera i en försämring av patientens kliniska tillstånd. Rekommenderad administrering var 4:e vecka bör därför beaktas.

Som monoterapi bör behandling med leuprorelinacetat begränsas till 6 månader, eftersom dess användning är förknippad med ökad risk för benförlust. Tillägget av hormonbehandling har dock visat sig minska benförlusten (och vasomotoriska symptom). Därför kan hormonbehandling ges samtidigt med leuprorelinacetat i upp till 12 månader, om det är kliniskt lämpligt, med beaktande av riskerna och fördelarna med varje läkemedel. Om behandling med leuprorelinacetat behövs, bör förändringar i benparametrar övervakas noggrant.

Svår vaginalblödning kan uppträda under behandling med Enanton Depot Dual. Noggrann övervakning är därför motiverad och observerad abnormitet bör åtgärdas.

Pediatrik population

Central pubertas praecox

Innan behandlingsstart är det nödvändigt att exakt diagnosticera idiopatisk och/eller neurogen central pubertas praecox.

Behandlingen är en långtidsbehandling som anpassas individuellt. Behandlingen bör ges så regelbundet som möjligt. En enstaka förskjutning av injektionen med några dagar (för Enanton Depot Dual 3,75 mg 30 ± 2 dagar och för Enanton Depot Dual 11,25 mg 90 ± 2 dagar) påverkar inte resultatet av behandlingen.

Om det skulle uppstå sterila abscesser vid injektionsstället (oftast rapporterat efter intramuskulär injektion av högre doser än rekommenderat), kan absorptionen av leuprorelinacetat från depotberedningen minska. Vid sådana tillfällen bör hormonparametrar (testosteron, estradiol) kontrolleras med 2 veckors intervall (se avsnitt 4.2).

Behandling av barn med progressiva hjärntumörer bör övervakas noga med en individuell bedömning av risker och nytta med fortsatt behandling. Vaginal blödning, stänklödning och flytningar efter den första injektionen kan förekomma som ett tecken på hormonreduktion hos flickor. Vaginal blödning efter den första/andra månaden av behandlingen bör utredas.

Bentäthet (BMD) kan minska under GnRHa-behandling av central *pubertas praecox*. Efter avslutad behandling återställs dock tillväxten av benmassan och maximal benmassa sent i ungdomsåren verkar inte påverkas av behandlingen.

Epifysglidning i lårbenet har observerats vid utsättning av GnRHa-behandling. Anledningen till detta tros vara att låg östrogenkoncentration under behandling med GnRHa-agonister försvagar epifysskivan. Ökningen i tillväxthastighet efter avslutad behandling leder till en minskning av transversalkraften som krävs för att förskjuta epifysen.

Idiopatisk intrakraniell hypertension

Idiopatisk intrakraniell hypertension (*pseudotumor cerebri*) har rapporterats hos patienter som fått leuprorelin. Patienterna ska varnas om tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertension, däribland svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar och tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertension uppstår, ska utsättning av leuprorelin övervägas.

Hjälpämnen

Enanton Depot Dual innehåller polysorbat. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Enanton Depot Dual med läkemedel som förlänger QT-intervallet, eller med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes såsom klass IA antiarytmika (t.ex. kinidin, disopyramid) eller klass IIIA antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), metadon, moxifloxacin, antipsykotika m.fl. (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Leuprorelin är kontraindicerat under graviditet och vid misstanke om graviditet. Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling med Enanton Depot Dual (se avsnitt 4.3). Leuprorelin är kontraindicerat under amning. Uppgift saknas om leuprorelin som depåsuspension utsöndras i bröstmjolk, och effekterna av Enanton Depot Dual på amning eller ammade barn är okända (se avsnitt 4.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar i form av trötthet och yrsel har rapporterats under behandlingen. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Följande indelning används för klassificering av frekvensen av biverkningar: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Prostatacancer:

Uppblossningsfenomen (se även avsnitt 4.4 "Prostatacancer"): Bensmärta, urinvägsobstruktion (i form av urinvägssymtom) och svaghet i nedre extremiteter, parestesier (i form av neurologiska symtom) kan inträffa hos $\geq 5\%$ av patienterna.

Dessutom kan metabola förändringar (t.ex. glukosintolerans eller förvärrad tidigare existerande diabetes) eller en ökad risk för kardiovaskulära händelser uppkomma hos manliga användare av GnRH-derivat.

Organgrupp	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Anemi, trombocytopeni			Leukopeni
Immunsystemet			Hyper-sensitivitet, utslag, klåda, urtikaria, andningsbiljud, feber, frossa och anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition		Vikt-förändringar, anorexi, förhöjt totalt kolesterol och triglycerider, hyperkalemi, ökad koncentration av glukos i blodet, förhöjda nivåer av urinsyra			Metabolt syndrom (inklusive hypertension, dyslipidemi, insulinresistens, onormal glukos-tolerans), fettlever
Psykiatriska tillstånd	Humör-förändringar, depression, insomni				
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, parestesier		Hypofys-apoplexi	Kramper, idiopatisk intrakraniell hypertension (<i>pseudotumor cerebri</i>) (se avsnitt 4.4)
Ögon					Synstörningar
Öron och balansorgan		Dövhet, tinnitus			
Hjärtat		EKG-förändringar, ökad kardiothorakal kvot			Palpitationer, QT-förlängning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkäril	Blod-vallningar	Blodvallning i ansiktet	Trombos		

Organgrupp	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli		Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen		Illamående, kräkning	Diarré		
Lever och gallvägar	Förhöjt LD	Onormal leverfunktion (inklusive gulsot), onormala levervärden (förhöjda värden av ASAT, ALAT, gamma-glutamyl-transpeptidas, alkaliskt fosfatas och bilirubin)			
Hud och subkutan vävnad	Svettning	Dermatit, hårväxt på huvudet, utslag, klåda			Stevens–Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, <i>erythema multiforme</i> , bullös dermatit, exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Muskel-svaghet	Artralgi, bensmärta, smärta i skuldra, nedre rygg eller extremiteter	Myalgi		Minskad bentäthet, osteoporos (inklusive ryggradsfraktur)
Njurar och urinvägar		Pollakisuri, hematuri, förhöjda nivåer av urea			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Minskad libido, impotens, testikelatrofi	Gynekomasti, obehag i perinealregionen			

Organgrupp	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället, värmekänsla	Svårigheter att gå, ödem, tryckkänsla över bröstet, stelhet, sjukdomskänsla, trötthet, feber. Smärta, induration eller rodnad vid injektionsstället.	Abcess vid injektionsstället		

Endometrios:

Organgrupp	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer	Vaginit				
Blodet och lymfsystemet		Erythrocytos, leukopeni, trombocytopeni, förlängd partiell tromboplastintid			Anemi
Immunsystemet			Hyper-sensitivitet, utslag, klåda, urtikaria, andningsbiljud, feber, frossa och anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition	Vikt-förändringar	Förhöjt serumfosfor, hyperkalcemi, hyperkalemi, förhöjt totalkolesterol, LDL-kolesterol och triglycerider, anorexi			Metabolt syndrom (inklusive hypertension, dyslipidemi, insulin-resistens, onormal glukos-tolerans), fettlever
Psykiatriska tillstånd	Emotionell labilitet	Irritation, nedstämdhet, humör-förändringar, depression			

Organgrupp	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifer nervsystemet	Huvudvärk, insomnia, yrsel, parestesier, svettning	Domningar i extremiteter, karpaltunnel-syndrom, minskad libido		Hypofys-apoplexi	Kramper, idiopatisk intrakraniell hypertension (<i>pseudo-tumor cerebri</i>) (se avsnitt 4.4)
Ögon		Synstörningar			
Öron och balansorgan		Tinnitus			
Hjärtat		Palpitationer			
Blodkärl	Blod-vallningar, värmekänsla	Förhöjt blodtryck	Trombos		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Lungemboli		Interstitiell lungsjukdom
Magtarm-kanalen		Illamående, kräkning, buksmärtor, känsla av förstörd buk, diarré, förstoppning, stomatit, domningar i läpparna			
Lever och gallvägar		Onormala levervärden (förhöjda värden av ASAT, ALAT, alkaliskt fosfatas, LD, gamma-glutamyl-transpeptidas och bilirubin)	Onormal leverfunktion (inklusive gulsot)		
Hud och subkutan vävnad		Acne, torr hud, alopeci, hypertrikos, nagelförändringar, utslag, klåda			Stevens–Johnsons syndrom/ toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, <i>erythema multiforme</i> , bullös dermatit, exfoliativ

Organgrupp	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
					dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Artralgi, bensmärta, stelhet i skuldrorna	Stelhet i leder, ländryggs-smärta, myalgi, smärta i nedre extremiteter, muskelsvaghet			Minskad bentäthet, osteoporos (inklusive ryggrads-fraktur),
Njurar och urinvägar		Pollakisuri, dysuri, förhöjda nivåer av urea			
Reproduktions-organ och bröstkörtel	Vaginal torrhet	Metrorragi, coitusmärta, förhöjt fluor, ovariellt hyperstimulerings-syndrom, svullnad, atrofi eller ömhet i bröstet			Minskad libido
Allmänna symtom och symtom vid administrerings-stället		Smärta, induration och rodnad vid injektions-stället. Trötthet, sjukdoms-känsla, obehag i bröstet, ödem, törst.	Abcess vid injektionsstället		

Pediatrisk population

I början av behandlingen kan det uppstå en tillfällig, snabbt uppblossande, ökning av könshormoner, följt av en minskning av nivåerna till värden inom det pre-pubertala området. P.g.a. denna farmakologiska effekt kan biverkningar uppträda, särskilt i början av behandlingen.

Organgrupp	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Hypersensitivitet, utslag, klåda, urtikaria, andningsbiljud, feber, frossa och anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition			Fettlever
Psykiatriska tillstånd	Depression, emotionell labilitet		

Organgrupp	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Hypofysapoplexi	Kramper, idiopatisk intrakraniell hypertension (<i>pseudotumor cerebri</i>) (se avsnitt 4.4). Liksom för andra medel i denna klass har det rapporterats mycket sällsynta fall av hypofysapoplexi efter initial administrering hos patienter med hypofysadenom.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Illamående, kräkning, buksmärtor/kramper		
Hud och subkutan vävnad	Acne		Stevens–Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, <i>erythema multiforme</i> , bullös dermatit, exfoliativ dermatit, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel*	Vaginalblödning, stänklödning, flytningar		
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektionsstället		

* I allmänhet bör förekomsten av stänklödning vid fortsatt behandling (följt av eventuell seponeringsblödning den första behandlingsmånaden) anses vara ett tecken på potentiell underdosering. Suppression av hypofysen bör då bestämmas av ett LHRH-test.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: endokrinterapi, gonadotropinfrisättande hormonanaloger, ATC-kod: L02AE02

Enanton Depot Dual innehåller leuprorelinacetat, en långverkande GnRH-analog som vid kontinuerlig tillförsel i terapeutiska doser fungerar som potent hämmare av gonadotropinfrisättningen.

Studier på djur och människa indikerar att kronisk tillförsel av leuprorelinacetat, efter initial stimulering, resulterar i suppression av steroidproduktionen i ovarie och testikel. Denna effekt är reversibel vid utsättning av behandlingen.

Tillförsel av leuprorelinacetat hos människa resulterar i en initial ökning av cirkulerande nivåer av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH), vilket leder till en övergående ökning av gonadosteroidnivåer hos både män och kvinnor. Fortsatt tillförsel av leuprorelinacetat minskar dock gonadotropin- och sexualhormonnivåerna. Denna minskning uppkommer inom två till fyra veckor efter behandlingsstart.

Vid behandling av endometrios sjunker östrogenproduktionen. Detta medför en reducerad bentäthet. Av detta skäl bör behandling av kvinnor ej pågå längre än 6 månader utan substitutionsterapi med lågdos östrogen.

Pediatrisk population

Det sker en reversibel suppression av gonadotropin frisatt från hypofysen, vilket leder till en minskning av östradiol (E2) eller testosteronnivåer till prepubertala värden. Initial gonadstimulering (uppblossning) kan orsaka blödningar från underlivet hos flickor som redan har haft sin första menstruation vid behandlingsstart. Seponeringsblödning kan uppträda vid behandlingsstart. Blödningen avstannar normalt då behandlingen fortsätter.

Följande terapeutiska effekter kan ses:

- suppression av basala och stimulerade gonadotropinnivåer till prepubertala nivåer
- suppression av prematur ökning av könshormonnivåer till prepubertala nivåer och avstannande av prematur menstruation
- avstannande/tillbakagång av somatisk pubertal utveckling (Tanner-nivåer)
- förbättring/normalisering av förhållandet mellan kronologisk ålder och benålder
- förebyggande av progressiv acceleration av benålder
- reducerad och normaliserad tillväxthastighet
- ökning av slutlig kroppslängd.

Behandlingen resulterar i suppression av patologisk, prematur aktivering av HPA-axeln i enlighet med prepubertal ålder.

I långtidsstudier på barn som behandlats med leuprorelin vid doser upp till 15 mg per månad i > 4 år observerades att pubertetsutvecklingen återupptogs efter avslutad behandling. Uppföljning av 20 kvinnor till vuxen ålder visade normal menstruationscykel i 80 % och 12 graviditeter hos 7 av 20 personer, inklusive flera graviditeter bland 4 personer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Leuprorelinacetat är inte aktivt vid peroral administrering, eftersom det inte absorberas. Biotillgängligheten efter subkutan administrering är i stort sett fullständig (94 %). Initialt hög plasmanivå av leuprorelin, med C_{max} cirka 3 timmar efter injektion, följs av en minskning till

underhållsnivåer efter 7 till 14 dagar. Depåberedningen med 3,75 mg ger kontinuerliga plasmanivåer av leuporelin i mer än 28 dagar och resulterar i en testosteronsuppression under kastrationsnivå inom 4 veckor hos de flesta patienter. Depåberedningen med 11,25 mg ger kontinuerliga plasmanivåer av leuporelin i mer än 3 månader och resulterar i en testosteronsuppression under kastrationsnivå inom 4 veckor hos de flesta patienter.

Efter subkutan administrering uppvisar leuporelin bifasisk elimination från plasma. Kinetiken är linjär. Leuporelins halveringstid i plasma är kort, cirka 3 timmar (2,6–3,8 timmar).

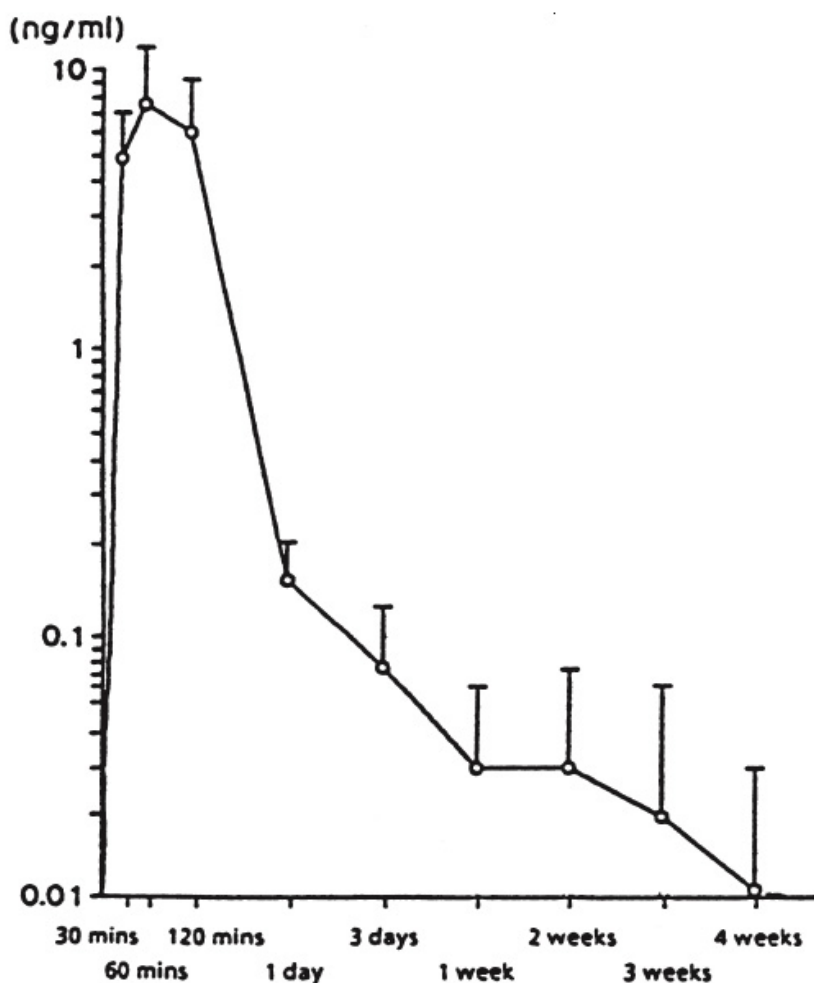
Plasmaproteinbindningen för leuporelin varierar mellan 43 % och 49 %. Exogent GnRH distribueras i stor utsträckning i extracellulärvätskan, med en skenbar distributionsvolym på 27–36 liter. Substansen elimineras genom enzymatisk nedbrytning och renal utsöndring.

Metabolism, distribution och utsöndring av leuporelinacetat hos människa är inte helt känd.

Information om utsöndring i bröstmjolk samt om transplacentär övergång saknas.

Barn:

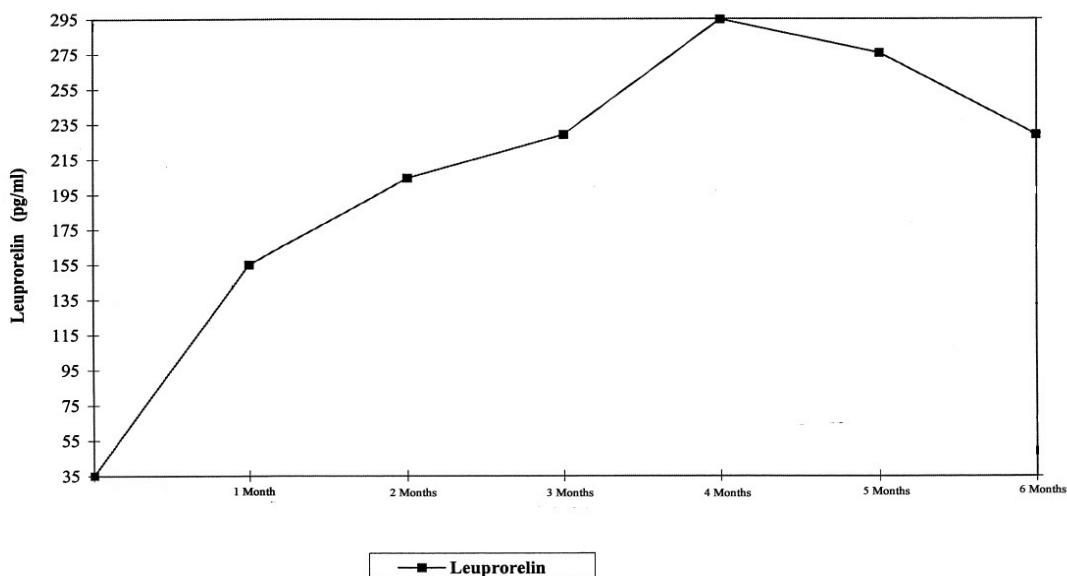
Figur 1 visar serumnivåer för leuporelin efter en subkutan administrering av leuporelinacetat depot vid doser på 30 mikrog/kg kroppsvikt. Maximala serumnivåer uppnås 60 minuter efter administrering ($7,81 \pm 3,59$ ng/ml) AUC_{0-672} är $105,78 \pm 52,40$ ng x timmar/ml.



Figur 1: serumnivåer för leuporelin efter en subkutan administrering av 30 mikrog/kg kroppsvikt av leuporelinacetat som depotformulering (n = 6) (genomsnittlig $\pm$ SD).

Figur 2 visar serumnivåerna för leuporelin hos barn under de första 6 månaderna av behandlingen (två subkutana injektioner).

Från den första injektionen ökar serumnivåerna för leuprorelin och når maximala serumnivåer vid månad 4 (294,79 pg/ml $\pm$ 105,42) och minskar något fram till månad 6 (229,02 pg/ml $\pm$ 103,33).



Figur 2: Serumnivåer för leuprorelin under de första sex månaderna vid behandling med leuprorelinacetat 11,25 mg (två subkutana injektioner) (n = 42–43).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

Pulver: gelatin, DL-laktid-glykolid-sampolymer (75:25 mol%), mannitol.

Vätska: Karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, koncentrerad ättiksyra (pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

Pulver: poly(DL laktid), mannitol.

Vätska: Karmellosnatrium, mannitol, polysorbat 80, koncentrerad ättiksyra (pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter beredning ska suspensionen administreras omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i skydd mot kyla.
Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förfylld tvåkammarspruta av glas innehållande pulver och 1 ml vätska.

Förpackningsstorlek:

Enanton Depot Dual 3,75 mg:

1 förfylld spruta med tillhörande injektionsnål (23 G) och säkerhetsskydd.
3 förfyllda sprutor med tillhörande injektionsnål (23 G) och säkerhetsskydd.

Enanton Depot Dual 11,25 mg:

1 förfylld spruta med tillhörande injektionsnål (23 G) och säkerhetsskydd.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning och administrering av injektionsvätskan

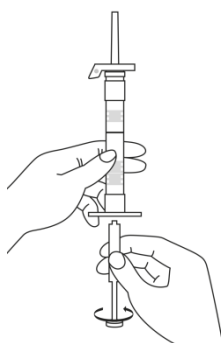
Pulver och vätska ska blandas före användning.

Observera! Dra aldrig tillbaka kolven under beredning, detta kan orsaka läckage vid proppen eller vid kolven. Läs och följ nedanstående instruktioner.

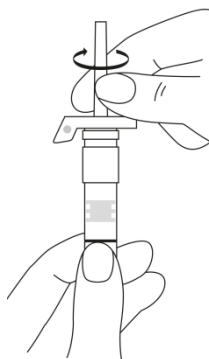
Allmänna råd

- Säkerställ att suspensionen är homogen innan administrering.
- Den färdigberedda suspensionen ska användas omedelbart.
- Liksom med andra läkemedel som kan komma att administreras kroniskt genom injektion ska injektionsstället periodvis varieras.
- Då produkten inte innehåller något konserveringsmedel, ska suspensionen kasseras om den inte används omedelbart.
- Injektionsstället får inte masseras.
- Vid behov kan plåster sättas på injektionsstället.
- Enanton Depot Dual 3,75 mg innehåller renat gelatin som i sällsynta fall, kan ge chock- och anafylaktiska symtom. Patienten bör därför observeras noga efter administrering av läkemedlet.

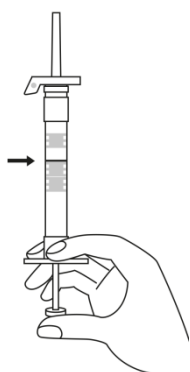
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.



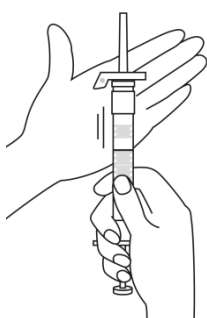
1. Håll sprutan upprätt (nålen uppåt). Skruva fast kolvens skaft på sprutans botten tills den bakre gummiproppen börjar snurra.



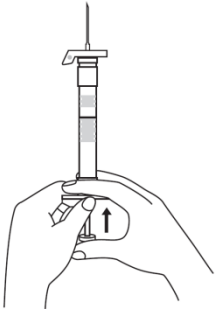
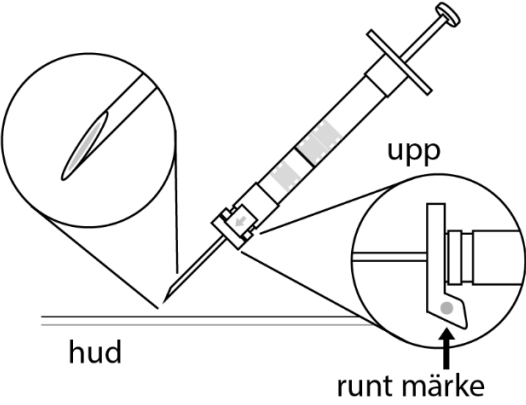
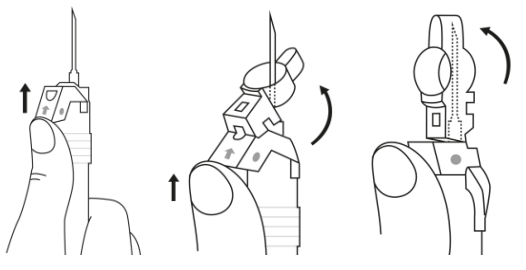
2. Håll sprutan upprätt (nålen uppåt). Kontrollera att nålen är ordentligt fastskruvad på sprutan genom att skruva nålskyddet medurs. Skruva inte åt det för hårt. Knacka försiktigt på sprutan med ett finger så att pulvret lossnar från kammarens vägg.



3. Håll sprutan upprätt (nålen uppåt). Tryck in kolven **långsamt** (6–8 sekunder) tills den mellersta gummiproppens övre del når den blå linjen.



4. Håll sprutan upprätt (nålen uppåt). Skaka sprutan försiktigt för att lösningen ska blandas ordentligt. Färdig injektionsvätska är en vit, mjölkaktig suspension. Dra försiktigt av nålskyddet.

	5. Håll sprutan med nålen uppåt så att du ser om det finns luftbubblor i sprutan. Om luftbubblor syns, tryck försiktigt på kolven tills all luft (men ingen vätska) har avlägsnats från sprutan.
	6. Rengör hudområdet med aseptiskt medel före injektionen. När injektionen ges ska pricken på säkerhetsskyddet peka uppåt. Kontrollera att nålen inte punkterar ett blodkärl och injicera hela innehållet i sprutan på en gång under huden som vid en normal injektion.
	EFTER INJEKTION 7. På säkerhetsskyddets klaff finns en pil utmarkerad. Tryck på säkerhetsskyddets klaff i pilens riktning genast efter injektionen. Då glider skyddet mot nålspetsen och låses som skydd för nålen. Kontrollera låsningen genom att lyssna eller känna (när skyddet låses hör du ett "klick" eller känner en knäpp).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3,75 mg: 21965
11,25 mg: 21966

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 maj 2005
Datum för den senaste förnyelsen: 22 december 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-21