

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Procren Depot 30 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En förfylld spruta innehåller 3,75 mg, 11,25 mg respektive 30 mg leuprorelinacetat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.
Vitt pulver i främre kammaren.
Klar, färglös vätska i bakre kammaren.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hos vuxna

- Lokalt avancerad samt metastaserande prostatacancer som alternativ till kirurgisk kastration.
- Som neoadjuvant eller adjuvant behandling vid strålterapi till patienter med lokalt avancerad prostatacancer eller lokaliserad prostatacancer av intermediär- eller högrisk typ.
- Som adjuvant behandling efter radikal prostatektomi till patienter med hög risk för recidiv, exempelvis som vid lymfkörtelengagemang.
- Symtomlindring vid endometrios.

Hos barn

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna

Prostatacancer: Den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden, 11,25 mg en gång var 3:e månad eller 30 mg var 6:e månad. Behandlingen bör inte avbrytas vid remission eller förbättring.

Hos patienter som behandlas med GnRH-analoger för prostatacancer brukar behandling fortgå efter utveckling av kastrationsresistent prostatacancer. Hänvisning bör göras till relevanta riktlinjer.

Endometrios: Den rekommenderade dosen för subkutan injektion är 3,75 mg en gång i månaden. Behandlingen inleds på första till femte menstruationsdagen. Behandlingen av endometrios bör inte överstiga 6 månader. Procren som kompletteras med hormonell substitutionsterapi (HST) är rekommenderat för initial och upprepad behandling av endometrios upp till 12 månader. Vid behandling upp till 12 månader kan tillägg av HST (östrogen och gestagen) minska skeletturkalkning och östrogenbristsymptom.

Pediatrisk population

Behandling med Procren Depot hos barn ska ske under överseende av pediatrik endokrinolog. Dosschemat behöver anpassas individuellt.

Den rekommenderade startdosen beror på kroppsvikt.

Barn med en kroppsvikt ≥ 20 kg

Procren Depot 3,75 mg:

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

Procren Depot 11,25 mg:

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

Barnets ökning i vikt bör följas.

Beroende på symtomen kan det vara nödvändigt att öka dosen vid otillräcklig suppression (kliniskt svar t.ex. små blödningar eller otillräcklig suppression av gonadotropin i LHRH-test). Den minsta effektiva dos som ska administreras bör då bestämmas med hjälp av LHRH-testet.

Behandlingslängden beror på kliniska parametrar vid behandlingsstart och medan behandlingen pågår (prognos på slutlig längd, tillväxthastighet, skelettålder och/eller accelererad skelettålder) och beslutas av behandlande barnläkare tillsammans med vårdnadshavaren och, om lämpligt, det behandlade barnet. Skelettålder bör följas under behandlingen med 6-12 månaders intervall.

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

Hos flickor bör graviditet uteslutas innan behandlingen inleds. Förekomst av graviditet under behandlingen kan generellt inte uteslutas. I sådana fall ska läkare kontaktas.

Observera:

För att förhindra återfall av symtom på central pubertas praecox bör administreringsintervallet vara: Procren Depot 3,75 mg var 30:e dag $\pm$ 2 dagar eller Procren Depot 11,25 mg var 90:e dag $\pm$ 2 dagar.

Administreringssätt

Procren Depot bör beredas och administreras endast av sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner.

Procren Depot ska ges som subkutan injektion. För beredning av injektionsvätskan se avsnitt 6.6.

Det är mycket viktigt att undvika oavsiktlig intraarteriell injektion p.g.a. potentiell utveckling av trombos i små kärl distalt om injektionsstället.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot leuprorelin, liknande nonapeptider eller mot något hjälpämne.

Odiagnosticerad vaginalblödning.

Gravida kvinnor eller kvinnor med misstänkt graviditet. Se även 4.6.

Hos flickor med central pubertas praecox:

- Graviditet och amning
- Odiagnostiserad vaginalblödning.

4.4 Varningar och försiktighet

Procren Depot 3,75 mg innehåller renat gelatin som i sällsynta fall kan ge anafylaxi. Patienten bör därför observeras noga efter administrering av läkemedlet.

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

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

Konvulsioner

Rapporter efter marknadsföring har setts hos patienter som behandlas med leuprorelinacetat. Dessa inkluderade kvinnor och barn, patienter med tidigare kramper, epilepsi, cerebrovaskulära tillstånd, CNS-avvikelser eller tumörer och hos patienter med samtidig medicinering som kan ge konvulsioner såsom bupropion och SSRI. Konvulsioner har även rapporterats hos patienter som inte har dessa tillstånd.

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.

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).

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

Prostatacancer

Initialt erhålls en övergående ökning av serumtestosteron. Detta kan leda till symptomprogress som kan vara av klinisk betydelse, t.ex. hos patienter med metastaser till ryggrad eller med urinvägsobstruktion. Denna risk kan reduceras genom behandling med antiandrogen.

Den resulterande hypogonadismen, som vanligtvis observeras under långtidsbehandling med GnRH-analoger eller vid orkektomi, kan leda till utveckling av osteoporos med ökad risk för benfraktur. Hos riskpatienter kan tilläggsbehandling med bisfosfonat vara en profylaktisk åtgärd mot sådan bendemineralisering.

Kastrationsnivå nås vanligen inom 2 till 4 veckor. I enstaka fall ses en otillfredsställande suppression av testosteronproduktionen. Detta kan bero på otillräckligt upptag av leuprorelin från injektionsstället.

Svaret på behandlingen bör följas genom bestämning av PSA i serum. Vid otillfredsställande svar, eller vid svullnad på injektionsstället bör testosteron i serum bestämmas. Vid otillräcklig suppression kan en ny, tidigarelagd injektion av Procren Depot ges. En övergående ökning i PSA i serum kan förekomma ibland på ett tidigt stadium men har vanligen återgått till normala eller nära normala värden under 4:e veckan.

Metabola förändringar

Användning av androgen deprivationsterapi (ADT), inklusive GnRH-agonister, kan vara associerad med en ökad risk för metabola förändringar såsom hyperglykemi, diabetes, hyperlipidemi och icke alkoholorsakad fettlever (NAFLD). Kontrollera blodglukos och/eller glykosylerat hemoglobin (HbA1c) samt lipider regelbundet hos patienter som får GnRH agonister och behandla enligt gällande riktlinjer (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulär sjukdom

Ökad risk för att utveckla hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd och stroke har rapporterats i samband med GnRH agonist användning. Risken verkar låg baserad på rapporter om relativ risk och ska utvärderas noggrant med kardiovaskulära riskfaktorer, då man beslutar om vilken behandling patienter med prostata cancer ska få. Patienter som får GnRH agonister ska kontrolleras för symtom och tecken som tyder på utvecklande av kardiovaskulär sjukdom och ska behandlas enligt gällande behandlingsriktlinjer.

Effekt på QT-intervallet

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 Procren Depot påbörjas.

Endometrios

Under behandlingen bör kvinnor använda icke-hormonell antikonception, eftersom graviditeter har rapporterats under pågående behandling med Procren Depot. Då en minskning av benmassan kan inträffa p.g.a. preparatets östrogenreducerande effekt, bör behandlingstiden med Procren Depot begränsas till 6 månader alternativt ges i kombination med hormonell substitutionsterapi (HST) i upp till 12 månader. Försiktighet skall iakttas hos patienter med riskfaktorer för osteoporos.

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

Barn

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

Detta är en långtidsbehandling som anpassas individuellt.

Procren Depot 3,75 mg bör ges så exakt som möjligt en gång i månaden. Fördröjning av injektionsdatum i undantagsfall, på några dagar (30 ± 2 dagar), påverkar inte behandlingsresultatet.

Procren Depot 11,25 mg bör ges så exakt som möjligt var tredje månad. Fördröjning av injektionsdatum i undantagsfall, på några dagar (90 ± 2 dagar) påverkar inte behandlingsresultatet.

I händelse av att steril böld uppstår vid injektionsstället (främst rapporterad efter intramuskulär injektion med högre doser än rekommenderat) kan absorptionen av leuprorelinacetat från injektionsstället minska. I dessa fall bör hormonella parametrar (testosteron, östradiol) kontrolleras varannan vecka (se avsnitt 4.2).

Behandling av barn med progressiva hjärntumörer bör följa en noggrann individuell värdering av risker och fördelar.

Hos flickor kan vaginala blödningar, stänklödningar och flytningar uppkomma efter den första injektionen som ett tecken på hormonnedreglering. Vaginal blödning efter den första/andra månaden av behandlingen behöver utredas.

Bentätheten (BMD) kan minska under GnRH-behandling av central pubertas praecox. Tillväxten av benmassa återställs emellertid efter avslutad behandling och maximal benmassa i senare tonåren verkar inte påverkas av behandlingen.

Vid avslutad GnRH-behandling kan förskjuten femurepifys förekomma. Förklaringen kan vara att de låga koncentrationerna av östrogen under behandling med GnRH-agonister försvagar epifysbrosket. Ökningen i tillväxthastighet som sker efter avslutad behandling resulterar i en efterföljande reduktion av den skjuvkraft som krävs för att förskjuta epifysen.

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 Procren Depot 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

Se avsnitt 4.3 Kontraindikationer.

Graviditet

Leuprorelin skall inte ges till gravida kvinnor eller kvinnor som försöker bli gravida. Aborter p.g.a. GnRH-derivat har rapporterats. I djurförsök har leuprorelin orsakat fortplantningsstörningar.

Amning

Uppgift saknas om leuprorelin passerar över i modersmjölk. Då effekterna av leuprolin på amning eller barn som ammas är okända, bör kvinnor som får leuprorelin inte amma.

Fertilitet

Uppgift saknas om behandling med GnRH analog > 6 månader vid endometriosassocierad infertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trötthet och yrsel har rapporterats som vanliga biverkningar av behandlingen. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste biverkan är blodvallningar, som uppträder initialt hos ca hälften av alla patienter men tenderar att avta med tiden.

Biverkningar relaterade till Procren Depot är sammanställda i Tabell 1 enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar rapporterade för Procren Depot

MedDRA Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga	Anemi, trombocytopeni, erythrocytos, leukopeni, förlängd partiell tromboplastintid (kvinnor)
	Ingen känd frekvens	Venös och arteriell tromboembolisjukdom
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner liknande anafylaxi

MedDRA Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Endokrina systemet	Vanliga	Blodvallningar, minskad bröststorlek (kvinnor), nedsatt libido, svettningar, ömhet och svullnad i bröstet (män)
	Mindre vanliga	Gynekomasti (män), obehag perinealt
	Sällsynta	Degenerering av myom
	Mycket sällsynta	Hypofysär apoplexi ¹
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Förhöjda triglycerider, förhöjt total kolesterol eller LDL-kolesterol och urinsyra, hyperkalemi. Förhöjd blodsockernivå (män)
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Humörförändringar, depression (långtidsanvändning)
	Mindre vanliga	Humörförändringar, depression (korttidsbehandling)
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Parestesier
	Sällsynta	Konvulsioner
	Ingen känd frekvens	Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar (kvinnor)
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus, hörselnedsättning
Hjärtat	Mindre vanliga	EKG-förändringar, takykardi, hypertoni
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning (män) (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5)
Blodkärl	Sällsynta	Hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Interstitiell pneumoni
	Ingen känd frekvens	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående/kräkningar
	Mindre vanliga	Anorexi, diarré, epigastralgi, förstoppning, stomatit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förändrade levervärden (vanligen övergående) såsom förhöjda transaminaser och fosfataser
	Ingen känd frekvens	Allvarlig leverskada Icke alkoholorsakad fettlever (NAFLD) (män)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Klåda, dermatit, acne, alopeci, nagelabnormiteter
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, erythema multiforme

MedDRA Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Bensmärter under initialskedet
	Mindre vanliga	Artralgi, smärter i skuldror, nedre rygg och skelett, svårigheter vid gång, myalgi (kvinnor). Förhöjt serumfosfor (kvinnor), hyperkalcemi (kvinnor)
	Ingen känd frekvens	Osteoporos ²
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Miktionsrubbingar som urinretention, pollakisuri, hematuri, dysuri (kvinnor), förhöjda ureavärden
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Testisatrofi, impotens (män), vaginal torrhet
	Mindre vanliga	Metrorragi eller menorrhagi (kvinnor), vulvovaginit (kvinnor), ökad vaginalfluor eller ovariellt hyperstimuleringsyndrom (kvinnor), coitusmärter (kvinnor)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, yrsel, huvudvärk, lokala reaktioner vid injektionsstället
	Mindre vanliga	Ödem, viktökning, tryckkänsla över bröstet, stelhet, ökad hårväxt, karpaltunnelsyndrom (kvinnor), feber, irritabilitet (kvinnor), trötthet (kvinnor), insomni (kvinnor)
	Sällsynta	Abscess vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Nekros vid injektionsstället

¹ Liksom med andra medel i denna klass har mycket sällsynta fall av hypofysär apoplexi rapporterats efter initial administrering till patienter med hypofysadenom.

² Osteoporos associeras till de farmakodynamiska effekterna av leuprorelinacetat på steroidogenes efter lång exponering (minst 6 till 12 månader).

Lokala reaktioner vid injektionsstället ses oftare (15% mot 10%) för 11,25 mg. Dessa reaktioner är vanligen milda till karaktären.

Säkerhetsprofilen för Procren Depot 30 mg överensstämmer med Procren Depot 11,25 mg med undantag för lokala hudreaktioner, vilka är vanligare med 30 mg.

I enstaka fall har en kortvarig symtomförsämring rapporterats i början av behandlingen. Detta kan undvikas genom samtidig behandling med ett antiandrogen under inledningsskedet.

Efter marknadsföring har fall av allvarliga venösa och arteriella tromboembolier rapporterats inklusive djup ventrombos, lungemboli, hjärtinfarkt, stroke och transient ischemisk attack. Även om ett tillfälligt samband rapporterats i vissa fall var de flesta fallen påverkade av riskfaktorer eller samtidig annan medicinering.

Pediatriisk population

I början av behandlingen, inträffar en kortvarig och uppblossande ökning av nivån av könshormoner, följt av en minskning till värden inom det prepubertala intervallet. På grund av denna farmakologiska effekt, kan biverkningar uppträda särskilt i början av behandlingen.

Tabell 2. Biverkningar rapporterade för barn

MedDRA Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Generella allergiska reaktioner (feber, utslag t.ex. klåda, anafylaktisk reaktion)
Psykiatriska tillstånd	Vanliga	Humörförändringar
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk ¹
	Ingen känd frekvens	Idiopatisk intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri) (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Vanliga	Magsmärtor/magkramper, illamående/kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Akne
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN) (se avsnitt 4.4), toxiskt hudutslag, erythema multiforme
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Vaginalblödning, stänklödning ² , flytningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktioner vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Nekros vid injektionsstället

¹ Som för andra läkemedel i denna klass, har mycket sällsynta fall av hypofysär apoplexi rapporterats efter initial administrering hos patienter med hypofysadenom.

² Observera: I allmänhet bör förekomsten av vaginala stänklödnings med fortsatt behandling (efter eventuell utsättningsblödning första behandlingsmånaden) bedömas som ett tecken på potentiell underdosering. Suppressionen av hypofysen bör då bestämmas genom en LHRH-test.

Psykiska biverkningar

Psykiska biverkningar har rapporterats hos patienter som tar GnRH-agonister. Dessa innefattar humörförändringar, t.ex. symtom på emotionell labilitet såsom gråt, ilska och aggression. Övervaka utveckling eller förvärring av psykiska symtom under behandling med leuprorelinacetat.

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 till (se detaljer nedan).

Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av överdosering av leuprorelin acetat depot suspension. Om överdosering sker ska patienter övervakas noga och omhändertagandet ska vara symtomatisk och stödjande.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: GnRH-agonist
ATC-kod L02AE02

Procren Depot innehåller leuprorelinacetat, som är en syntetisk nonapeptid, analog till det naturligt förekommande gonadotropinfrisättande hormonet LHRH. Leuprorelin är ca 70 gånger mer aktivt än nativt LHRH. Vid tillförsel av LHRH-analoger erhålls initialt en ökad frisättning av FSH och LH och därmed även av könshormonerna hos både män och kvinnor. Efter ca 2 veckor fås en blockering av denna frisättning med sänkt testosteronproduktion hos män och sänkt östradiolproduktion hos kvinnor som följd. Då många prostatatumörer är androgenberoende kan detta resultera i en hämning av tumörtillväxt och atrofi av reproduktionsorganen. Suppression av spermatogenesis är en följdverkan som är reversibel vid utsättning.

Den hämmade östrogenproduktionen leder till regression av östrogenberoende vävnad som vid endometrios. Den medför också en reducerad bentäthet. Av detta skäl bör behandlingen av kvinnor inte pågå längre än 6 månader.

I kliniska studier hos patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer för läkemedel såsom hämmare av den androgena hormonaxeln (abirateronacetat och enzalutamid), docetaxel, kabazitaxel respektive Ra-223, kvarstod patienterna på behandling med GnRH analog.

En dubbelblind studie med fyra armar med 201 endometriospatienter med måttlig till svår smärta genomfördes för att jämföra monoterapi med leuprorelin 3,75 mg var 4:e vecka mot add-back terapi med 5 mg noretisteronacetat (NETA) per dag, 5 mg NETA + 0,625 mg konjugerade ekvina östrogener (CEE) eller 5 mg NETA + 1,25 mg CEE. Förutom effekt (förbättring av smärtsymtom på Biberoglu & Behrman-skala), undersöktes även bentätheten (BMD med DEXA metoden) vid 6 och 12 månader (och fram till 24 månader efter avslutad behandling) samt vasomotoriska symtom. En signifikant förbättring av symtomen på endometrios jämfört mot baslinjen sågs i alla fyra behandlingsgrupperna. Patienter som erhöll add-back terapi med 5 mg NETA per dag rapporterade värmevallningar i signifikant mindre utsträckning än patienter som enbart erhöll leuprorelin. (60 % mot 88 %, $p < 0,05$). BMD, som enbart var en sekundär endpoint i studien, minskade med 6,3 % under 12 månader vid monoterapi med leuprorelin men var i stort sett stabil i add-back grupperna (5 mg NETA: 0,9 % minskning, 5 mg NETA + 0,625 mg CEE: 0,2 % minskning, 5 mg NETA + 1,25 mg CEE: 0,6 % minskning). I slutet av 24-månadersuppföljningen, hade patienterna i add-back grupperna återfått sina ursprungliga värden, medan BMD fortfarande var 1 % lägre i monoterapigruppen jämfört med baslinjen.

En andra, öppen, okontrollerad studie med 136 endometriospatienter undersökte effekten på bentätheten som primär endpoint vid 12 månaders GnRH-behandling med add-back terapi med 5 mg NETA per dag. Bentätheten minskade 1 % i slutet av behandlingen. BMD nivåerna återgick till det ursprungliga i slutet av 12-månadersuppföljningen.

Hos barn:

Reversibel suppression av hypofysens utsöndring av gonadotropin sker, med en efterföljande minskning av östradiol- (E2) eller testosteronnivåer till prepubertala nivåer.

Initial uppblossande stimulering av gonaderna kan orsaka vaginal blödning hos flickor som redan passerat menarche vid behandlingsstart.

Utsättningsblödning kan uppträda vid början av behandlingen. Blödningen upphör normalt när behandlingen fortsätter.

Följande terapeutiska effekter kan påvisas:

- Suppression av basala och stimulerade gonadotropinnivåer till prepubertala nivåer;
- Suppression av prematurt förhöjda könshormonnivåer till prepubertala nivåer och avstannande av prematur menstruation;
- Avstannande/återgång av somatisk pubertetsutveckling (Tanner stadier);
- Förbättring/normalisering av förhållandet mellan kronologisk ålder och skelettålder;
- Förebyggande av progressiv accelererande skelettålder;
- Minskning och normalisering av tillväxthastighet;
- Ökning av slutlängd.

Behandlingsresultatet är hämningen av den, enligt prepubertal ålder, patologiskt, prematurt aktiverade hypotalamus-hypofys-gonadaxeln.

I en långtidsstudie på barn som behandlats med leuprorelin i doser upp till 15 mg per månad i > 4 år utvecklades de pubertala dragen efter avslutad behandling. Uppföljning av 20 kvinnliga försökspersoner till vuxen ålder visade på normala menstruationscykler hos 80 % och 12 graviditeter hos 7 av 20 personer inklusive flerbörd för 4 personer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter administrering av respektive styrka erhålles mätbara nivåer av leuprorelin under hela doseringsintervallet. Systemexponeringen av leuprorelin är i de flesta fall tillräcklig för att ge suppression av testosteron till kastrationsnivåer.

Hos barn:

Procren Depot 3,75 mg:

Bild 1 visar serumnivåerna för leuprorelin efter en subkutan administration av leuprorelinacetat depot vid doser på 30 mikrogram/kg kroppsvikt. Maximala serumnivåer uppnåddes 60 minuter efter administrering ($7,81 \pm 3,59$ ng/ml). AUC_{0-672} är $105,78 \pm 52,40$ ng x timme/ml.

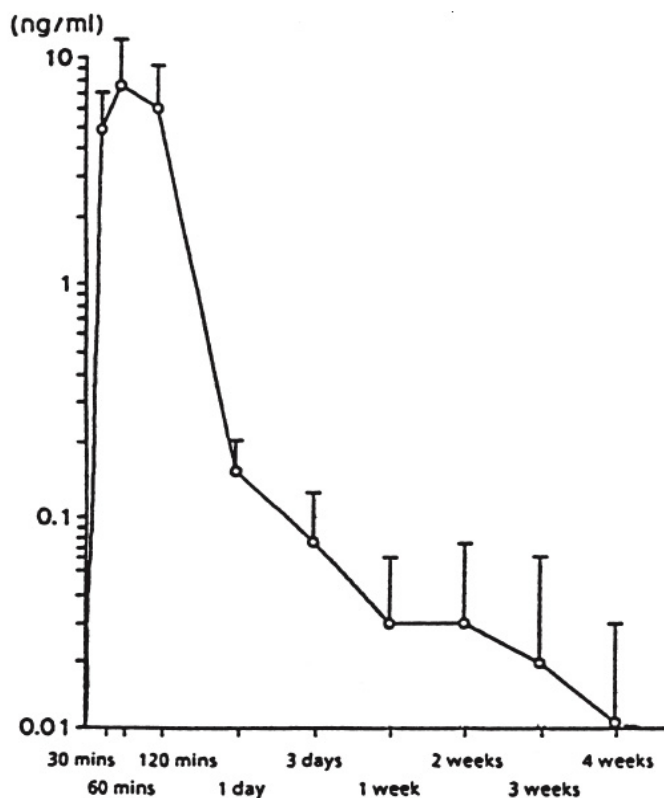


Bild 1: Serumnivåer för leuporelin efter en subkutan administrering av 30 mikrogram/kg kroppsvikt av leuporelinacetat depot (n= 6) (Medel $\pm$ standardavvikelse).

Procren Depot 11,25 mg:

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

Från den första injektionen ökar serumnivåerna för leuporelin 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).

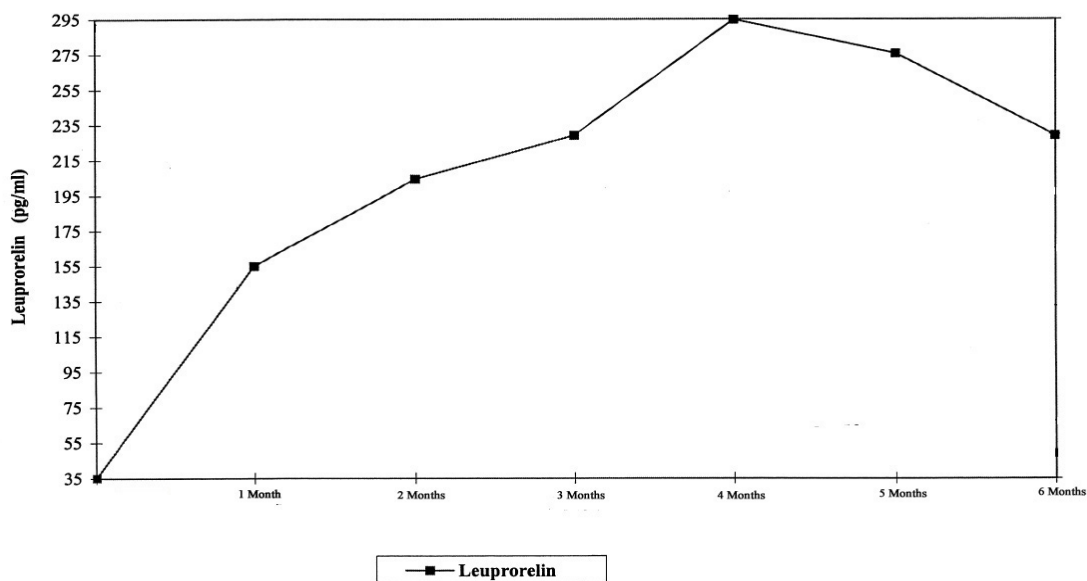


Bild 2: Serumnivåer för leuporelin under de första sex månaderna vid behandling med Procren Depot 11,25 mg (två subkutana injektioner) (n=42-43).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier med upprepad subkutan eller intramuskulär administrering av leuporelinacetat hos råtta och hund noterades lokala hudlesioner vid injektionsstället samt atrofiska förändringar av reproduktionsorganen beroende på substansens endokrinologiska effekter. Hos råtta utvecklades vakuoler i leverceller och i de tubulära epitelcellerna i njure.

Leuporelin var negativt i studier på genotoxisk potential. I karcinogenicitetsstudier hos råtta och mus med daglig subkutan administrering av leuporelin i två år sågs en dosberoende ökning av hypofysadenom hos råtta men ej hos mus.

Leuporelin kan reducera manlig och kvinnlig fertilitet. Administrering av leuporelin till han- och honrättor vid doserna 0,0024, 0,24 och 2,4 mg/kg per månad under 3 månader (så låg som 1/300 av den beräknade dosen till människa) orsakade atrofi av reproduktionsorganen och försämring av den reproduktiva funktionen.

Inga tecken på teratogen potential har observerats i råtta. Embryotoxiska/embryoletala effekter har noterats i kanin. Administrering dag 6 av dräktigheten i kanin orsakade en dosberoende ökning av missbildningar hos avkomman.

Kliniska och farmakologiska studier har visat att fertilitetssuppressionen var reversibel senast 24 veckor efter avslutad kontinuerlig administrering av leuporelinacetat.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Pulver: DL-laktid-glykolid-sampolymer, mannitol och gelatin.

Vätska: Mannitol, karmellosnatrium, polysorbat 80, ättiksyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
Procren Depot 30 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Pulver: Poly(DL-laktid) och mannitol.

Vätska: Mannitol, karmellosnatrium, polysorbat 80, ättiksyra (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
3 år

Färdig injektionsvätska: Används omedelbart.

Procren Depot 30 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
3 år.

Färdig injektionsvätska: 24 timmar.

Kemisk och fysikalisk stabilitet av färdigberedda lösningar har visats för 24 timmar vid högst 25°C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör färdigberedd lösning användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren före administrering användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 till 8°C, om inte beredningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver och vätska: Förvaras vid högst 25°C i originalförpackningen (ljuskänsligt).

Färdig injektionsvätska: Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Förfylld tvåkammarspruta av typ I glas med proppar av klorobutylgummi. En 25 G-nål och en spritsudd bipackas per spruta.

1 x 1 förfylld spruta

3 x 1 förfylld spruta

Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta.

Förfylld tvåkammarspruta av typ I glas med proppar av klorobutylgummi. En 23 G-nål och en spritsudd bipackas per spruta.

1 x 1 förfylld spruta

Procren Depot 30 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld spruta

Förfylld tvåkammarspruta av typ I glas med proppar av klorobutylgummi. En 23 G-nål och en spritsudd bipackas per spruta.

1 x 1 förfylld spruta

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

I Procren Depot förfylld spruta innehåller främre kammaren 3,75 mg, 11,25 mg eller 30 mg leuprorelinacetat i pulverform och bakre kammaren innehåller 1 ml lösningsmedel. Kolven är packad separat i kartongen.

Injektionsvätskan färdigställs omedelbart före administrering.

1. För att förbereda för en injektion skruvas den vita kolven fast i injektionssprutans botten tills den bakre gummiproppen börjar snurra (Bild 1). Nålen ska vara ordentligt fastskruvad på sprutan. Knacka på sprutan så att eventuellt pulver lossnar från kammarens vägg.
2. Håll sprutan i upprätt ställning, med injektionsnålens spets uppåt. Tryck in kolven långsamt tills den mellersta gummiproppens främre del når den blå linjen mitt på sprutan, detta skall ta ca 6-8 sek (Bild 2).
3. Skaka eller rulla sprutan mellan handflatorna tills en homogen suspension har erhållits (Bild 3). Om pulvret fastnar vid gummi-proppen, knacka med fingret på injektionssprutan.
4. Avlägsna nålskyddet genom att dra rakt upp (vrid ej) och tryck kolven framåt för att avlägsna all luft från sprutan (Bild 4).
5. Rengör injektionsstället och injicera all vätska subkutant (Bild 5).

Observera: Om aspirering sker (bör ej ske) syns aspirerat blod under injektionsnålens luerfattning. Om blod kommer ner i själva sprutan, kan denna sluta fungera.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

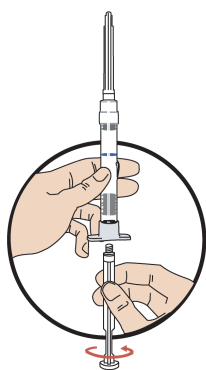


Bild 1.

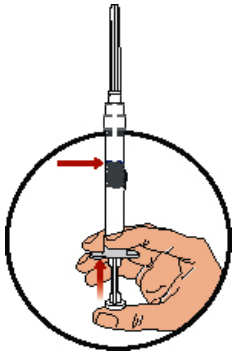


Bild 2.

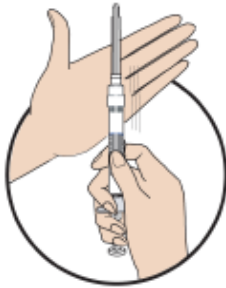


Bild 3.

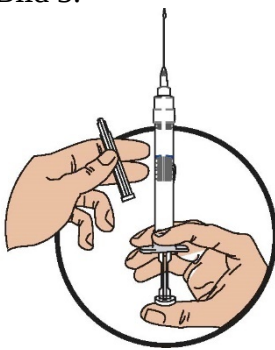


Bild 4.

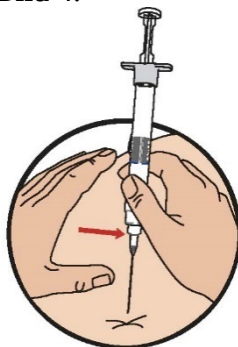


Bild 5.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AbbVie AB
 Hagaplan 4
 113 68 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension.
i förfylld spruta: 20487.

Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
i förfylld spruta: 18114.

Procren Depot 30 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
i förfylld spruta: 25836.

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Procren Depot 3,75 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
i förfylld spruta: 2004-06-11/2006-02-22.

Procren Depot 11,25 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
i förfylld spruta: 2003-11-21/2006-02-22.

Procren Depot 30 mg, pulver och vätska till injektionsvätska, suspension
i förfylld spruta: 2008-04-11/2013-04-11.

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-16