FASS

Eligard

Recordati

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 45 mg
(Vitt till benvitt pulver. Klar, färglös till svagt gul lösning.)

Gonadotropinfrisättande hormonanalog

Aktiv substans:
Leuprorelin

ATC-kod:
L02AE02

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-02-03.

Indikationer

Eligard 45 mg är indicerat för behandling av hormonberoende prostatacancer i avancerat stadium och för behandling av lokaliserad prostatacancer av högrisktyp samt lokalt avancerad hormonberoende prostatacancer i kombination med strålbehandling.

Kontraindikationer

Eligard 45 mg är kontraindicerat hos kvinnor och hos pediatriska patienter.

Överkänslighet mot leuprorelinacetat, mot andra GnRH-agonister eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Tidigare genomgången orkidektomi (liksom för andra GnRH-agonister leder Eligard 45 mg inte till ytterligare minskning av serumtestosteron vid kirurgisk kastrering).

Som enda behandling hos prostatacancerpatienter med ryggmärgskompression eller tecken på spinala metastaser (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Dosering

Vuxna män

Eligard 45 mg ska administreras under ledning av vårdpersonal som har tillräcklig kunskap för att övervaka och värdera behandlingssvaret.

Eligard 45 mg administreras som en enstaka subkutan injektion var sjätte månad. Den injicerade lösningen bildar en fast läkemedelsdepå som kontinuerligt frisätter leuprorelinacetat under en sexmånadersperiod.

Som regel krävs långvarig behandling med Eligard 45 mg mot prostatacancer i avancerat stadium och behandlingen ska inte avbrytas vid remission eller förbättring.

Eligard 45 mg kan användas som neoadjuvant eller adjuvant behandling i kombination med strålbehandling vid lokaliserad prostatacancer av högrisktyp och vid lokalt avancerad prostatacancer.

Behandlingssvaret vid behandling med Eligard 45 mg ska övervakas med kliniska parametrar och genom bestämning av prostataspecifikt antigen (PSA) i serum. Kliniska studier har visat att testosteronnivåerna ökade under behandlingens första 3 dagar hos majoriteten av de patienter som inte genomgått orkidektomi och att de sedan minskade till under nivåerna för medicinsk kastrering inom 3-4 veckor. När kastratnivåerna nåtts, bibehålls de så länge läkemedelsbehandling fortsätter (< 1 % genombrott av testosteron). Om patientens respons tycks vara suboptimal, bör man fastställa att serumtestosteronnivåerna har nått eller bibehålls på kastratnivåer. Då utebliven effekt kan uppkomma vid felaktig beredning, rekonstituering eller administrering, bör testosteronnivåerna utvärderas i misstänkta eller kända fall av hanteringsfel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer som inte är kirurgiskt kastrerade och får en GnRH-agonist, som t.ex. leuprorelin, kan fortsätta behandling med GnRH-agonist även om de är kvalificerade för behandling med androgen -biosynteshämmare eller androgenreceptorhämmare.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Eligard 45 mg för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts (se även avsnitt Kontraindikationer).

Särskilda patientgrupper

Inga kliniska studier har utförts hos patienter med vare sig lever- eller njurinsufficiens.

Administreringssätt
Eligard 45 mg bör beredas, rekonstitueras och administreras endast av sjukvårdspersonal som är förtrogna med dessa rutiner. Instruktionerna för rekonstituering och administrering måste följas noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet och Hållbarhet, förvaring och hantering). Om produkten inte bereds på rätt sätt, bör den inte administreras.

Innehållet i de två förfyllda sterila sprutorna måste blandas omedelbart före administrering av Eligard 45 mg genom subkutan injektion.

Mot bakgrund av djurdata måste intraarteriell respektive intravenös injektion noga undvikas.

Liksom för andra läkemedel som administreras genom subkutan injektion, ska injektionsstället varieras med jämna mellanrum.

Varningar och försiktighet

Korrekt rekonstituering: Fall av felaktig hantering, vilket kan inträffa under alla steg i beredningsprocessen och skulle kunna leda till utebliven effekt, har rapporterats. Instruktionerna för rekonstituering och administrering måste följas noggrant (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Vid misstänkta eller kända fall av hanteringsfel ska patienten övervakas på lämpligt sätt (se avsnitt Dosering).

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 Interaktioner), bör förskrivare bedöma nytta/risk-balansen inklusive risken för torsade de pointes, innan behandling med Eligard 45 mg påbörjas

Hjärt-och kärlsjukdomar: Ökad risk för att utveckla hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd och stroke har rapporterats i samband med användning av GnRH-agonister hos män. Risken verkar låg baserat på rapporter om relativ risk och bör utvärderas noggrant tillsammans med kardiovaskulära riskfaktorer vid fastställande av behandling av patienter med prostatacancer. Patienter som får GnRH-agonister bör övervakas för symtom och tecken som tyder på utveckling av kardiovaskulär sjukdom och ska behandlas enligt gällande behandlingsriktlinjer.

Övergående testosteron påslag: Leuprorelinacetat orsakar, liksom andra GnRH-agonister, en övergående ökning av serumkoncentrationerna av testosteron, dihydrotestosteron och sur fosfatas under den första behandlingsveckan. Patienter kan uppleva försämring av symtom eller debut av nya symtom, inklusive skelettsmärta, neuropati, hematuri eller obstruktion av urinledarens- eller blåsans utgång (se avsnitt Biverkningar). Dessa symtom försvinner vanligtvis vid fortsatt behandling.

Tilläggsadministrering av en lämplig antiandrogen bör övervägas med början 3 dagar före leuprorelinterapin och fortsätta under de

första två till tre behandlingsveckorna. Detta har rapporterats förhindra efterverkningar av den inledande förhöjningen av serumtestosteron.

Eligard 45 mg sänker inte serumnivåerna av testosteron ytterligare hos manliga patienter som genomgått kirurgisk kastrering.

Bentäthet: Minskad bentäthet har rapporterats i den medicinska litteraturen hos män som har genomgått orkidektomi eller som har behandlats med GnRH-agonister (se avsnitt Biverkningar).

Antiandrogen terapi ökar risken för frakturer på grund av osteoporos avsevärt, men data är begränsade. Frakturer på grund av osteoporos observerades hos 5 % av patienterna efter 22 månaders farmakologisk androgenblockad och hos 4 % av patienterna efter 5 till 10 års behandling. Risken för frakturer på grund av osteoporos är i allmänhet högre än risken för patologiska frakturer. Förutom långvarig testosteronbrist kan hög ålder, rökning, alkoholkonsumtion, fetma och otillräcklig motion påverka utvecklingen av osteoporos.

Hypofysapoplexi: Efter marknadsföring har sällsynta fall av hypofysapoplexi (ett kliniskt syndrom sekundärt till hypofysinfarkt) rapporterats efter administrering av GnRH-agonister. Majoriteten inträffade inom 2 veckor efter den första dosen, i något fall inom den första timmen. I dessa fall var tecknen på hypofysapoplexi plötslig huvudvärk, kräkningar, synförändringar, oftalmoplegi, förändrad mental status och ibland kardiovaskulär kollaps. Omedelbar medicinsk tillsyn krävs.

Hyperglykemi och diabetes: Hyperglykemi och en ökad risk att utveckla diabetes har rapporterats hos män som får GnRH-agonister. Hyperglykemi kan tyda på utveckling av diabetes mellitus eller försämring av glykemisk kontroll hos patienter med diabetes. Kontrollera blodglukos och/eller glykosylerat hemoglobin (HbA1c) regelbundet hos patienter som får GnRH-agonister och behandla dem enligt gällande riktlinjer för behandling av hyperglykemi eller diabetes.

Kramper: Efter marknadsföring har det observerats kramper hos patienter som behandlas med leuprorelinacetat med eller utan predisponerande faktorer. Kramper ska hanteras enligt gällande klinisk praxis.

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.

Övriga händelser: Fall av urinvägsobstruktion och ryggmärgskompression, som kan bidra till förlamning med eller utan fatala komplikationer, har rapporterats med GnRH-agonister. Om ryggmärgskompression eller nedsatt njurfunktion utvecklas, ska standardbehandling av dessa komplikationer inledas.
Patienter med vertebral- och/eller hjärnmetastaser samt patienter med urinvägsobstruktion ska övervakas noggrant under de första behandlingsveckorna.

Interaktioner

Inga studier av farmakokinetiska interaktioner mellan läkemedel har genomförts med Eligard 45 mg. Det finns inga tillgängliga rapporter angående interaktioner av leuprorelinacetat med andra läkemedelsprodukter.

Eftersom androgen deprivationsterapi kan förlänga QT-intervallet, bör en noggrann övervägning göras av samtidig användning av Eligard 45 mg 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 Varningar och försiktighet).

Graviditet

Ej relevant eftersom Eligard 45 mg är kontraindicerat hos kvinnor.

Amning

Ej relevant, eftersom Eligard 45 mg är kontraindicerat hos kvinnor.

Fertilitet

Ej relevant, eftersom Eligard 45 mg är kontraindicerat hos kvinnor.

Trafik

Det har inte genomförts några studier av Eligard 45 mg:s effekter på förmågan att köra fordon och använda maskiner.

Förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan försämras på grund av trötthet, yrsel och synrubbningar, som är möjliga biverkningar av behandlingen eller som kan bero på den underliggande sjukdomen.

Biverkningar

De biverkningar som iakttagits med Eligard 45 mg beror huvudsakligen på den specifika farmakologiska verkningsmekanismen hos leuprorelinacetat, nämligen ökningar och minskningar av vissa hormonnivåer. De vanligaste biverkning arna är värmevallningar, illamående, sjukdomskänsla och trötthet samt övergående lokal irritation vid injektionsstället. Lindriga till måttliga värmevallningar förekommer hos omkring 58 % av patienterna.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar rapporterades under kliniska försök med Eligard 45 mg hos patienter med framskriden prostatakarcinom. Biverkningarnas frekvens klassificeras som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar i kliniska studier med Eligard	
Infektioner och infestationer	
vanliga	nasofaryngit
mindre vanliga	urinvägsinfektion, lokal hudinfektion
Metabolism och nutrition	
mindre vanliga	förvärrad diabetes mellitus
Psykiska störningar	

Tabell 1: Biverkningar i kliniska studier med Eligard	
mindre vanliga	onormala drömmar, depression, minskat libido
Centrala och perifera nervsystemet	
mindre vanliga	yrsel, huvudvärk, hypestesi, sömnlöshet, rubbning av smaksinne, rubbning av luktsinne, vertigo
sällsynta	onormala ofrivilliga rörelser
ingen känd frekvens	idiopatisk intrakraniell hypertensi on (pseudotumor cerebri) (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hjärtat	
ingen känd frekvens	QT-förlängning (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Interaktioner)
Blodkärl	
mycket vanliga	värmevallningar
mindre vanliga	hypertoni, hypotoni
sällsynta	synkope och kollaps
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
mindre vanliga	rinorré, dyspné
ingen känd frekvens	interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
vanliga	illamående, diarré, gastroenterit/kolit

Tabell 1: Biverkningar i kliniska studier med Eligard	
mindre vanliga	konstipation, muntorrhet, dyspepsi, kräkning
sällsynta	flatulens, rapning
Hud och subkutan vävnad	
mycket vanliga	ekkymoser, erytem
vanliga	klåda, nattliga svettningar
mindre vanliga	klibbighet, ökad svettning
sällsynta	alopeci, hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
vanliga	ledvärk, värk i extremiteter, myalgi, stelhet, svaghet
mindre vanliga	ryggsmärta, muskelkramper
Njurar och urinvägar	
vanliga	infrekvent urintömning, miktionssvårighet, dysuri, nykturi, oliguri
mindre vanliga	blåskramp, hematuri, förvärrad frekvent urintömning, urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
vanliga	ömma bröst, testikelatrofi, smärta i testiklarna, infertilitet, brösthypertrofi, erektil dysfunktion, minskad penisstorlek
mindre vanliga	gynekomasti, impotens, testikelrubbning
sällsynta	bröstsmärta

Tabell 1: Biverkningar i kliniska studier med Eligard	
Allmänna symtom och/eller fynd vid administreringsstället	
mycket vanliga	trötthet, sveda vid injektionsstället, parestesi vid injektionsstället
vanliga	sjukdomskänsla, smärta vid injektionsstället, blåmärke vid injektionsstället, stickningar vid injektionsstället
mindre vanliga	klåda vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället, l etargi, smärta, feber
sällsynta	sår vid injektionsstället
mycket sällsynta	nekros vid injektionsstället
Blodet och lymfsystemet	
vanliga	hematologiska förändringar, ane mi
Undersökningar	
vanliga	ökad blodkreatininfosfokinas, förlängd koagulationstid
mindre vanliga	ökad alaninaminotransferas, ökade blodtriglycerider, förlängd protrombintid, viktökning

Andra biverkningar som har rapporterats att allmänt förekomma vid behandling med leuprorelinacetat inbegriper perifert ödem, lungemboli, hjärtklappning, myalgi, känselförändringar i huden, muskelsvaghet, rysningar, utslag, amnesi och synrubbningar. Muskelatrofi har observerats vid långtidsanvändning av produkter i denna läkemedelsklass. Infarcering av befintlig hypofysapoplexi

har rapporterats i sällsynta fall efter tillförsel av såväl kort- som långverkande GnRH-agonister. Det har förekommit sällsynta rapporter om trombocytopeni och leukopeni. Förändrad glukostolerans har rapporterats.

Kramper har rapporterats efter administrering med GnRH-agonist analog (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Lokala biverkningar som rapporterats efter injektion med Eligard 45 mg är sådana som ofta förknippas med liknande subkutant injicerade produkter. I allmänhet är dessa lokala biverkningar efter subkutan injektion lindriga och beskrivs ha kort varaktighet.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har rapporterats i sällsynta fall efter administrering med GnRH-agonist analog.

Ändringar i bentäthet

Minskad bentäthet har rapporterats i den medicinska litteraturen hos män som har genomgått orkidektomi eller som har behandlats med en GnRH-analog. Det kan förväntas att långvarig behandling med leuprorelin kan leda till ökade tecken på osteoporos. Beträffande den ökade risken för frakturer på grund av osteoporos, se avsnitt Varningar och försiktighet.

Försämring av sjukdomssymtom

Behandling med leuprorelinacetat kan göra att sjukdomssymtomen förvärras under de första veckorna. Om tillstånd såsom vertebralmetastaser och/eller urinvägsobstruktion eller hematuri försvåras, kan neurologiska problem uppstå såsom svaghet och/eller parestesi i de nedre extremiteterna eller förvärrade urinvägssymtom.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Eligard 45 mg har inte missbrukspotential och avsiktlig överdosering anses som osannolik. Det finns inga rapporter om missbruk eller överdosering vid klinisk användning av leuprorelinacetat. I händelse av en överdos ska patienten övervakas och symtomatisk stödbehandling ges.

Farmakodynamik

Leuprorelinacetat är en syntetisk nonapeptid, analog till naturligt förekommande gonadotropinfrisättande hormon (GnRH), som vid kontinuerlig tillförsel hämmar hypofysens utsöndring av gonadotropin och undertrycker steroidgenes i testiklarna hos män. Denna effekt är reversibel när läkemedelsterapin upphör. Analogen är mer potent än det naturliga hormonet och tiden det tar för att normalisera testosteronhalten kan variera mellan patienter.

Administrering av leuprorelinacetat resulterar inledningsvis i ökade nivåer av cirkulerande luteiniseringshormon (LH) och

follikelstimulerande hormon (FSH) i blodet, vilket leder till en övergående ökning av gonadsteroid-, testosteron- och dihydrotestosteronnivåerna hos män. Kontinuerlig administrering av leuprorelinacetat leder till minskade nivåer av LH och FSH. Hos män sjunker testosteronnivån till under kastrattröskeln (≤ 50 ng/dl). Dessa minskningar inträffar inom tre till fyra veckor efter att behandlingen inletts. Genomsnittliga testosteronnivåer efter sex månader är 10,4 (± 0,53) ng/dl, vilket är jämförbart med nivåerna efter bilateral orkidektomi. Samtliga patienter förutom en i den pivotala kliniska studien nådde kastratnivåer efter 4 veckor efter att ha fått en fulldos 45 mg leuprorelin. Hos de allra flesta patienterna var de iakttagna testosteronnivåerna under 20 ng/dl, men det fulla värdet av dessa låga nivåer har ännu inte fastställts. PSA-nivåerna sjönk med 97 % under sex månader.

Långtidsstudier har visat att vid fortsatt terapi bibehålls testosteron under kastratnivå i upp till sju år och förmodligen på obestämd tid.

Tumörstorleken mättes inte direkt under det kliniska försöksprogrammet med Eligard 45 mg, men ett indirekt fördelaktigt tumörsvar visades genom en 97-procentig reduktion av genomsnittligt PSA.

I en fas III randomiserad klinisk studie inkluderades 970 patienter med lokalt avancerad prostatacancer (främst T2c-T4 och några T1c-T2b patienter med patologisk regional nodal sjukdom) varav 483 fick korttids androgensuppression (6 månader) i kombination med strålbehandling och 487 fick långtidsbehandling (3 år), användes en non-inferiority-analys för jämförelse av korttidsbehandlingen med långtidsbehandlingen och samtidig adjuvant hormonell behandling med GnRH-agonist (triptorelin eller

goserelin). Den 5-åriga totala mortaliteten var 19,0 % respektive 15,2 % i korttids- respektive långtidsgrupperna. Den observerade Hazard Ratio på 1,42 med ett övre ensidigt 95,71 % konfidensintervall av 1,79 eller tvåsidigt 95,71 % CI 1,09; 1,85 (p = 0,65 för non inferiority), visar att kombinationen av strålbehandling plus 6 månaders androgendeprivationterapi ger sämre överlevnad jämfört med strålbehandling plus 3 års androgendeprivationterapi. Total överlevnad efter 5 års långtidsbehandling respektive korttidsbehandling visar 84,8 % överlevnad respektive 81,0 %. Total livskvalitet vid användning av QLQ-C30 skilde sig inte signifikant mellan de två grupperna (P = 0,37). Resultaten domineras av patientpopulationen med lokalt avancerade tumörer.

Bevis för indikationen lokaliserad prostatacancer av högrisktyp är baserat på publicerade studier med strålbehandling i kombination med GnRH-analoger, inklusive leuprorelinacetat. Analyser av kliniska data från fem publicerade studier (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, och D'Amico et al., JAMA, 2004), visar samtliga på fördel för kombinationen GnRH-analog med strålbehandling. Tydlig differentiering av respektive studiepopulation för indikationerna lokalt avancerad prostatacancer och lokaliserad prostatacancer av högrisktyp var inte möjlig i de publicerade studierna.

Kliniska data har visat att strålbehandling följt av 3 års androgendeprivationterapi är att föredra framför strålbehandling följt av 6 månaders androgendeprivationterapi.
Den rekommenderade androgendeprivationterapin i medicinska riktlinjer för T3-T4 patienter som får strålbehandling är 2-3 år.

Farmakokinetik

Absorption: Hos patienter med prostatacancer i avancerat stadium stiger de genomsnittliga leuprorelinkoncentrationerna i serum efter den första injektionen till 82 ng/ml 4,4 timmar (C_{max}) efter injektion . Efter de initialt höga koncentrationerna som följer varje injektion, är nivåerna i serum relativt konstanta (0,2 – 2 ng/ml) under en platåfas dag 3-168. Det finns inga belägg för ackumulering vid upprepad dosering.

Distribution: Den genomsnittliga distributionsvolymen av leuprorelin efter intravenös bolusadministrering till friska frivilliga män var 27 liter. *In vitro*-bindning till humana plasmaproteiner varierade mellan 43 % och 49 %.

Eliminering: Hos friska frivilliga män resulterade intravenös bolusadministrering av 1 mg leuprorelinacetat i ett genomsnittligt systemiskt clearance på 8,34 l/timme och en elimineringshalveringstid på omkring 3 timmar, baserat på en två-kompartmentmodell.

Inga exkretionsstudier har genomförts med Eligard 45 mg.
Inga metabolismstudier har genomförts med Eligard 45 mg.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska studier med leuprorelinacetat visade effekter på reproduktionssystemet hos båda könen, vilket förväntades utifrån de kända farmakologiska egenskaperna. Dessa effekter visades vara reversibla vid avslutad behandling och efter en lämplig regenereringstid. Leuprorelinacetat visade inte teratogenicitet. Embryotoxicitet/-dödlighet iakttogs hos kanin, vilket överensstämmer med leuprorelins farmakologiska effekter på reproduktionssystemet.

Karcinogenicitetsstudier utfördes på råtta och mus under 24 månader. Hos råtta sågs en dosrelaterad ökning av hypofysapoplexi efter subkutan administrering av doser på 0,6 till 4 mg/kg/dag. Inga sådana effekter observerades hos mus.

Leuprorelinacetat och den besläktade enmånadsprodukten Eligard 7,5 mg var inte mutagena i en serie *in vitro*- och *in vivo*-analyser.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En förfylld spruta med pulver till injektionsvätska, lösning innehåller 45 mg leuprorelinacetat, vilket motsvarar 41,7 mg leuprorelin.

Förteckning över hjälpämnen

Spädningsvätska (spruta A):	DL-laktid-glukolid-sampolymer (85:15) N-metylpyrrolidon
Pulver (spruta B):	Inga

Blandbarhet

Leuprorelin i spruta B får endast blandas med spädningsvätskan i spruta A och får inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för leuprorelin är framtagen av företaget AbbVie för Procren Depot

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av leuprorelin kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att leuprorelin är persistent, då data saknas.
Bioackumulering: Leuprorelin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula: (Ref. 1)

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100)$

Where:

A (kg/yr)	0,08 kg	Total API sold (kg) in Sweden in 2020 (Ref. 2)
R	0 %	Removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation); use 0 if no data is available
P	$10*10^6$	Number of inhabitants in Sweden (Ref. 1)
		Volume of wastewater per capita

V (L/day)	200	and day (200 L/day is the default value) (Ref. 1;3)
D	10	Factor for dilution of wastewater by surface water flow (10 is the default value) (Ref. 1;3).

Note: The factor 10^9 converts the quantity distressed from kg to mcg.

PEC (µg/L) = $(0,08*10^9*(100-0))/(365*10*10^6*200*10*100)$

PEC = 0,000011 µg/L

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of leuprorelin acetate is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit of 0,01 µg/L. (Ref. 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Risk of environmental impact of leuprorelin acetate cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Ecotoxicological Studies

No ecotoxicity data are available.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

Risk of environmental impact of leuprorelin acetate cannot be excluded, since no ecotoxicity data are available.

Degradation

The potential for persistence of leuprorelin acetate cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log D_{ow} = -1,7 at pH 7

The K_d of leuprolide acetate, determined via octanol-water partitioning studies, was found to be 0,022. (Ref. 4)

The K_{ow} of leuprolide acetate was reported to be 0,02 at pH of 7. (Ref. 5)

The partition coefficients (log K_{ow}) for the amino acids that are contained within leuprorelin acetate are all less than 0 (range from –1,05 to –4,20). Therefore, the anticipated log K_{ow} of leuprorelin acetate is approximately 0. Thus, leuprorelin acetate is not likely to bioaccumulate. Additionally, if consumed by aquatic or terrestrial organisms, leuprorelin acetate would likely be broken down similar to any other consumed peptide or protein (supported by the high oral LD_{50} values observed in mice and rats). Therefore, leuprorelin is not likely to bioaccumulate. (Ref. 6)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Leuprorelin acetate is excreted to less than 5% as parent compound and the pentapeptide metabolite and to unknown% as the remaining metabolites. The pharmacological activity of the metabolites is not known.
Metabolism of leuprorelin acetate leads to formation of smaller peptide occurring as a result of hydrolytic and oxidative processes as indicated by ^{14}C metabolism of leuprorelin in rats and dogs. It was shown that leuprorelin is metabolized to smaller inactive peptides, a pentapeptide (M-I), tripeptides (M-II and M-III), and a dipeptide (M-IV). The pentapeptide is considered to be the major metabolite. The breakdown products of leuprorelin acetate are also considered to be biologically inactive and not capable of eliciting a gonadotropic response. This is supported by the observation that cleavage of any peptide bond eliminates the biological activity of GnRH. (Ref. 7)

Furthermore, following (intramuscular) administration of Procren Depot® 3.75 mg leuprorelin acetate to 3 patients, less than 5% of the dose was recovered as the parent compound and the pentapeptide metabolite in the urine. These results indicate the significant breakdown of leuprorelin acetate that occurs with therapeutic use. Also with oral administration, similar to any peptide or protein, leuprorelin acetate is anticipated to be broken down to peptide fragments or amino acids, thus minimal amounts of the parent drug would be excreted in the urine or feces with oral ingestion. (Ref. 6)

References

1. FASS.se. Environmental classification of pharmaceuticals at www.fass.se. Guidance for pharmaceutical companies. V 2012 2.0. 2021.

2. IQVIA. 2020. IQVIA / LIF - kg consumption/2020.
3. European Chemicals Agency (ECHA). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0. 2016.
4. Lu, Mou-Ying; G. N. Subba Rao; and D. Y. Lee. Formulations and method of the percutaneous administration of leuprolide. United States Patent Office, Patent 5,446,025. Filed June 12, 1992. Appl. Number 07/897,680.
5. Adjei, A; S. Rao; J. Garren; G. Menon; M. Vadnere. 1993. Effect of ion-pairing on 1-octanol-water partitioning of peptide drugs. I: The nonapeptide leuprolide acetate. International Journal of Pharmaceutics 90: 141-149.
6. Abbott Laboratories. Environmental Risk Assessment, Lupron® (leuprorelin acetate) 30 mg (6 month), PDS, for Injection. July 13, 2009.
7. Abbvie. AbbVie Response to Swedish Agency's Overall Review of leuprorelin. September 12, 2014. November 6, 2014.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år

När produkten har tagits ur kylskåpet, kan den förvaras i originalförpackningen i rumstemperatur (under 25 °C) i upp till fyra veckor.

När brickförpackningen har öppnats första gången måste pulvret och spädningsvätskan omedelbart blandas och ges till patienten.

Efter beredning ska lösningen användas omedelbart då viskositet en ökar med tiden.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Produkten ska uppnå rumstemperatur före injektion. Ta ut ur kylen cirka 30 minuter före användning. När produkten har tagits ur kylen kan den förvaras i originalförpackningen vid rumstemperatur i upp till 4 veckor (under 25 °C).

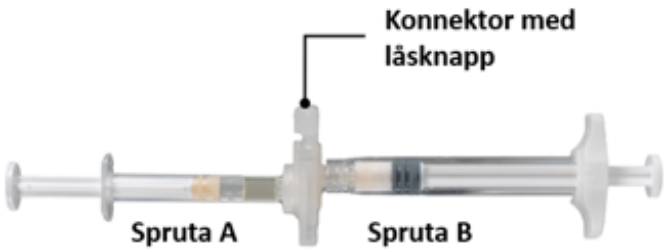
Särskilda anvisningar för destruktion

Låt produkten få rumstemperatur genom att ta den ut ur kylen cirka 30 minuter innan användning.
Förbered först patienten för injektionen. Förbered därefter produkten enligt instruktionerna nedan. Om produkten inte bereds på rätt sätt, bör den inte administreras då utebliven klinisk effekt kan uppstå vid felaktig beredning av produkten.

Steg 1

Öppna brickan på en ren yta genom att riva av folien från hörnen för att ta ut innehållet. Kassera torkmedelpåsen. Ta bort det förkopplade sprutsystemet (figur 1.1) från brickan. Öppna förpackningen med säkerhetskanylen (figur 1.2) genom att dra av pappersfliken. **Notera**: spruta A och spruta B ska ännu inte placeras mot varandra.

Figur 1.1
Material på bricka: förkopplat sprutsystem



Figur 1.2
Under brickan: säkerhetskanyl och lock

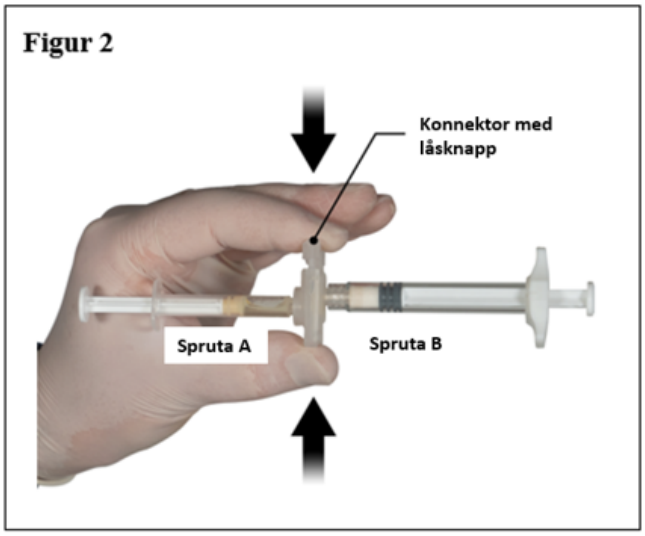


Säkerhetskanyl och lock

Steg 2

Ta tag i låsknappen på konnektorn med ditt finger och tumme och tryck (figur 2) tills du hör ett klickljud. De två sprutorna kommer vara mot varandra. Ingen speciell montering av sprutsystemet krävs för att aktivera konnektorn. Böj inte sprutsystemet (observera att detta kan orsaka läckage eftersom du delvis kan skruva isär sprutorna).

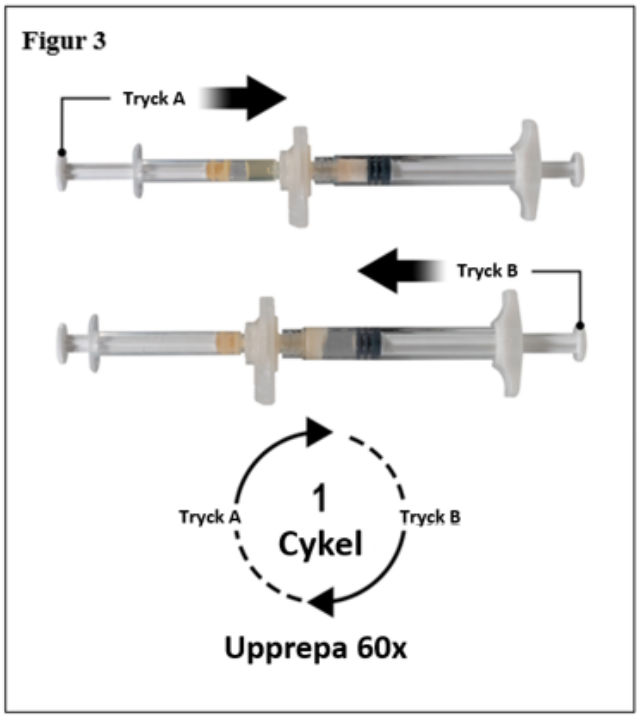
Figur 2



Steg 3

Håll sprutorna i en horisontell position, överför vätskeinnehållet i spruta A till leuprorelinacetat pulvret i spruta B. Blanda produkten noga i 60 cykler genom att försiktigt trycka innehållet i båda sprutorna fram och tillbaka mellan båda sprutorna (en cykel är ett tryck på kolven för spruta A och ett tryck på kolven för spruta B) i

ett horisontellt läge för att erhålla en homogen, viskös lösning (figur 3). Böj inte sprutsystemet (notera att detta kan orsaka läckage eftersom du delvis kan skruva isär sprutorna).



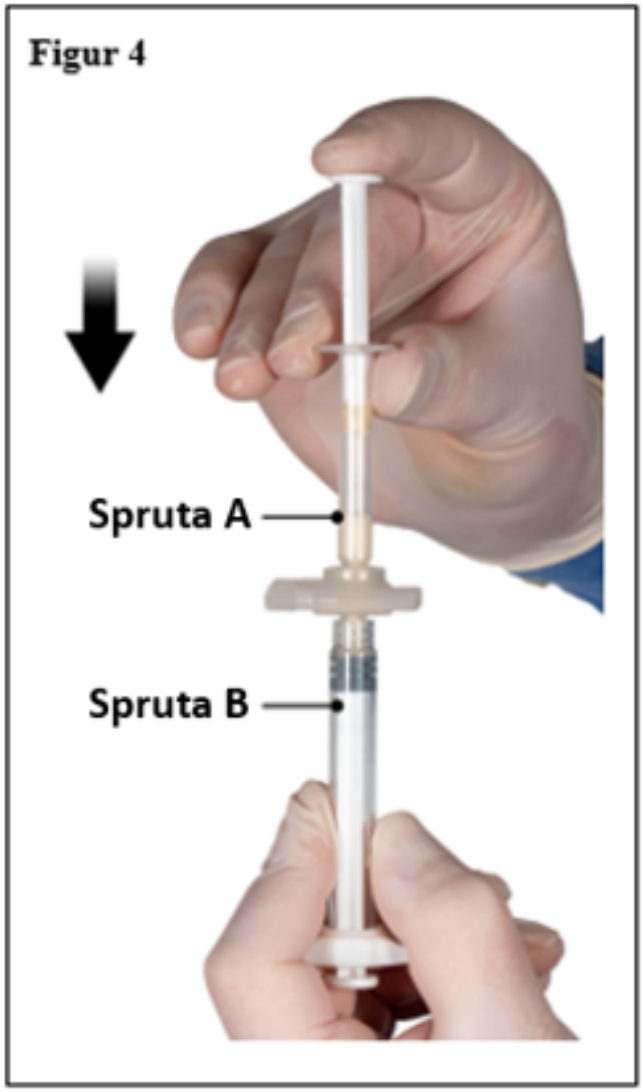
Den viskösa lösningen kommer att ha en färg från färglös till vit till svagt gul (vilket kan innefatta nyanser av vitt till svagt gult) när den har blandats ordentligt.

Viktigt: Efter blandning, fortsätt omedelbart med nästa steg eftersom produkten blir mer trögflytande med tiden. Kylförvara inte den blandade produkten.

Observera: Produkten måste blandas enligt beskrivningen; skakning KOMMER INTE att ge en fullgod blandning av produkten.

Steg 4

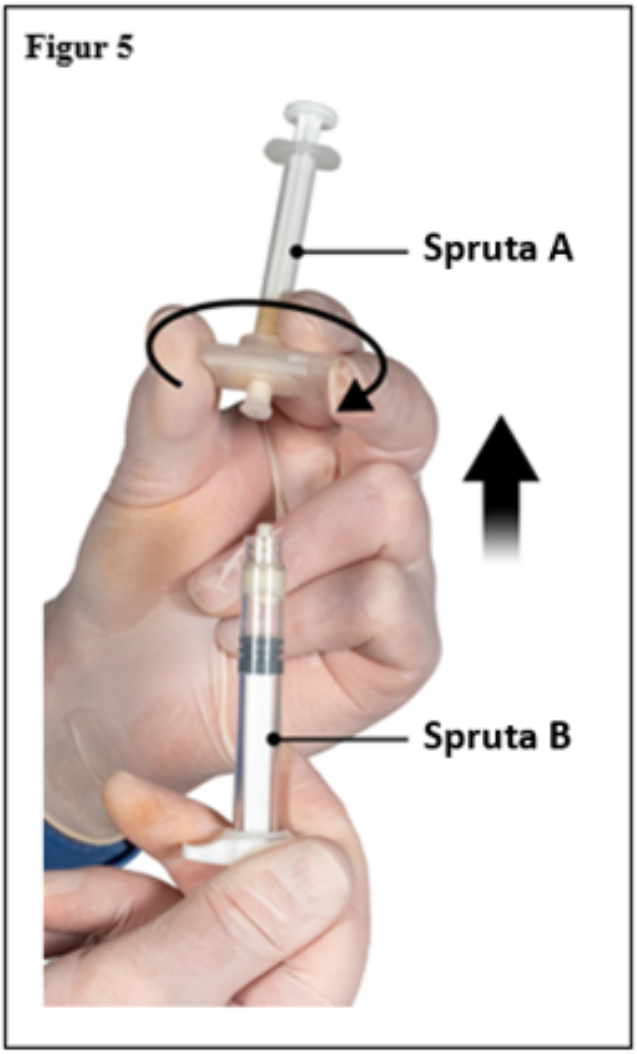
Efter att ha blandat, håll sprutorna lodrätt med spruta B underst. Sprutorna ska vara säkert ihopkopplade. Dra ner all blandad produkt i spruta B (bred spruta) genom att trycka ner kolven i spruta A och lätt dra tillbaks kolven i spruta B (figur 4).



Steg 5

Medan kolven på spruta A hålls fortsatt nedtryckt, håll konnektorn och skruva loss den från spruta B. Spruta A kommer fortsätta vara ansluten till konnektorn (figur 5). Se till att ingen produkt läcker ut eftersom kanylen i sådana fall inte kommer att fästa säkert när den sätts på.

Observera: en stor eller några små luftbubblor kan finnas kvar i beredningen - detta är acceptabelt. **Tryck inte ut luftbubblorna från spruta B i detta skede eftersom produkt kan förloras!**



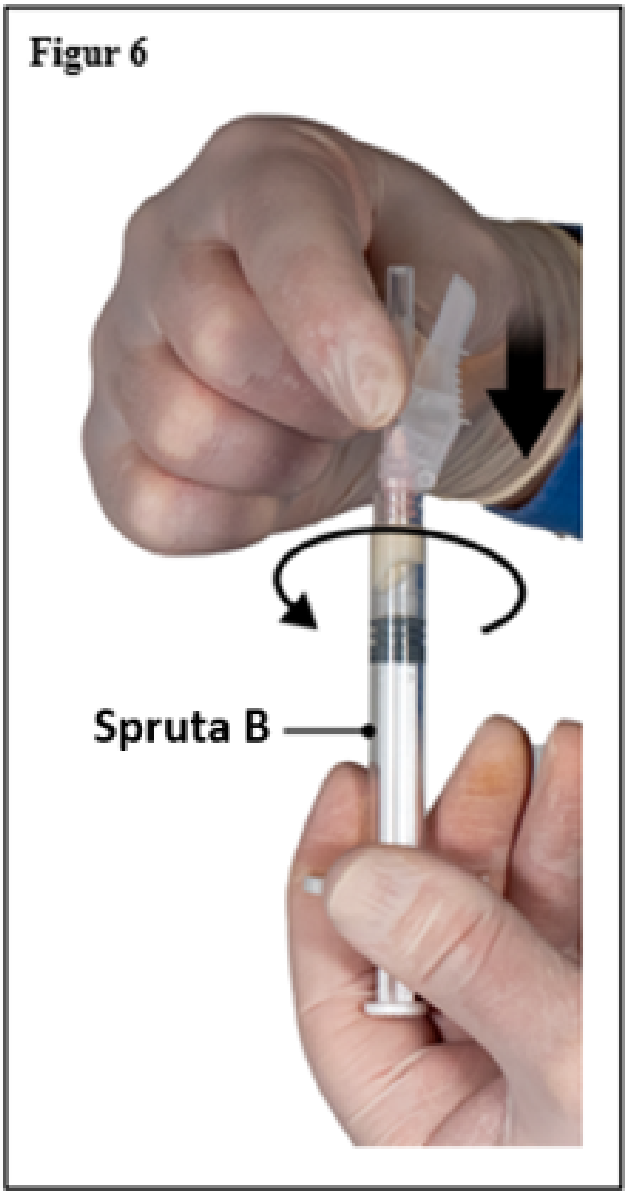
Steg 6

- Håll spruta B upprätt och håll tillbaka den vita kolven så att produkten inte rinner ut.
- Fäst säkerhetskanylen på spruta B genom att hålla i sprutan och vrida kanylen försiktigt medurs cirka trekvarts varv tills kanylen sitter fast (figur 6).

Skruva inte för hårt eftersom detta kan orsaka sprickor i kanylfattningen och därmed resultera i att produkten läcker ut under injektion. Säkerhetsskyddet kan skadas om nålen skruvas på med för mycket kraft.

Om kanylfattningen skulle spricka, verka skadad eller läcka ska produkten inte användas. Den skadade kanylen ska inte bytas ut och produkten ska inte injiceras. Hela produkten ska kasseras på ett säkert sätt.

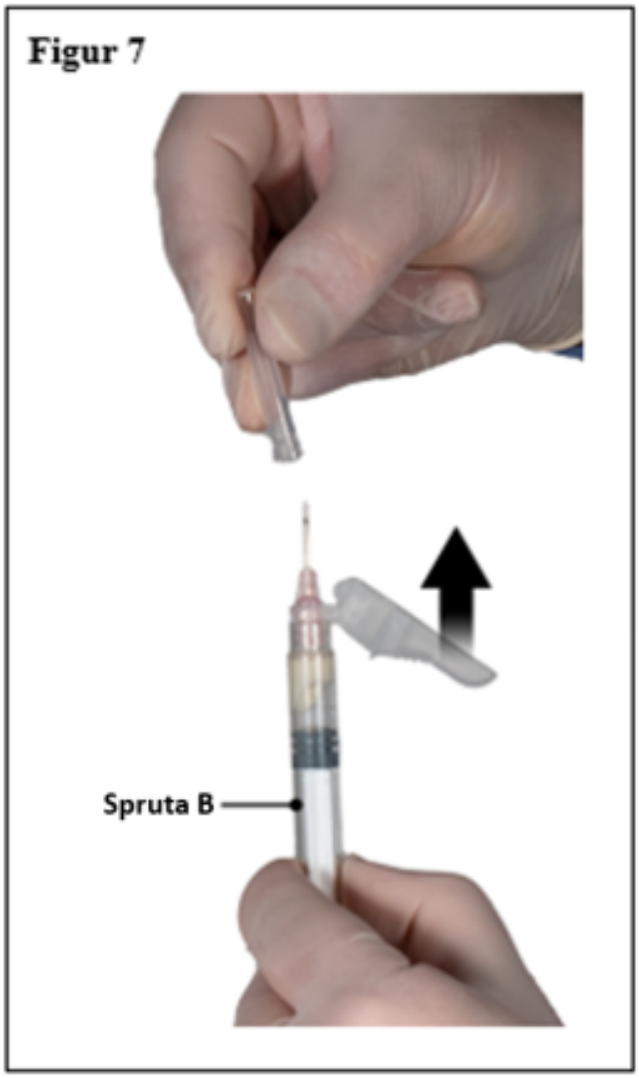
Om det uppstår skador på kanylfattningen ska en ny produkt användas.



Steg 7

Dra säkerhetshöljet ifrån kanylen och dra av kanylens skydd omedelbart före administrering (figur 7).

Viktigt: Aktivera inte säkerhetskanylens mekanism före administrering. Om kanylfattningen verkar vara skadad, eller läcka, ska produkten INTE användas. Den skadade kanylen ska INTE ersättas och produkten ska INTE injiceras. Vid skada på kanylfattningen, använd ett annat ELIGARD kit.



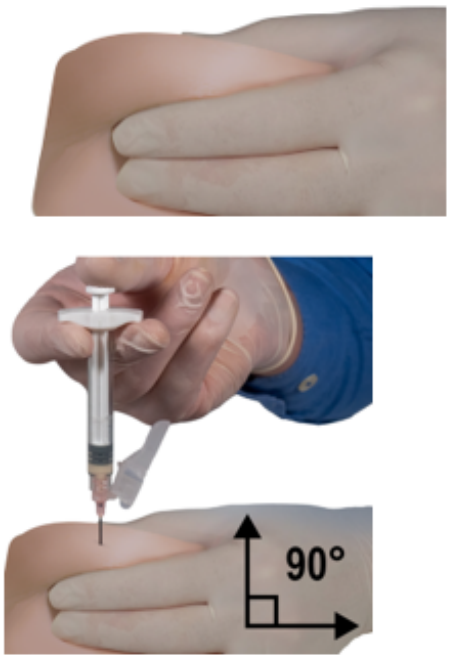
Steg 8

Tryck ut alla **stora** luftbubblor från spruta B före administrering. Administrera produkten subkutant och håll samtidigt säkerhetshöljet ifrån kanylen.

Administreringssätt:

- Välj ett injektionsställe på buken, övre delen av sätesregionen, eller annat ställe med tillräckligt mycket subkutanvävnad som inte har för mycket pigment, knölar, hudförändringar eller hår och som inte nyligen använts.
- Rengör injektionsstället med en alkoholsvabb (ej inkluderad).
- Ta tag i och samla huden omkring injektionsstället genom att använda tumme och pekfinger.
- Använd din dominanta hand, injicera nålen snabbt i en 90 graders vinkel mot hudytan. Penetrationsdjupet kommer bero på mängden och fylligheten av den subkutana vävnaden och längden av nålen. Efter att nålen injicerats, släpp huden.
- Injicera läkemedlet genom att använda ett långsamt och stadigt tryck nedåt mot kolven tills sprutan är tom. Vänligen säkerställ att all mängd produkt i spruta B har injicerats innan sprutan avlägsnas.
- Dra ut kanylen snabbt i samma 90 graders vinkel som används för injektion medan trycket på kolven bibehålls.

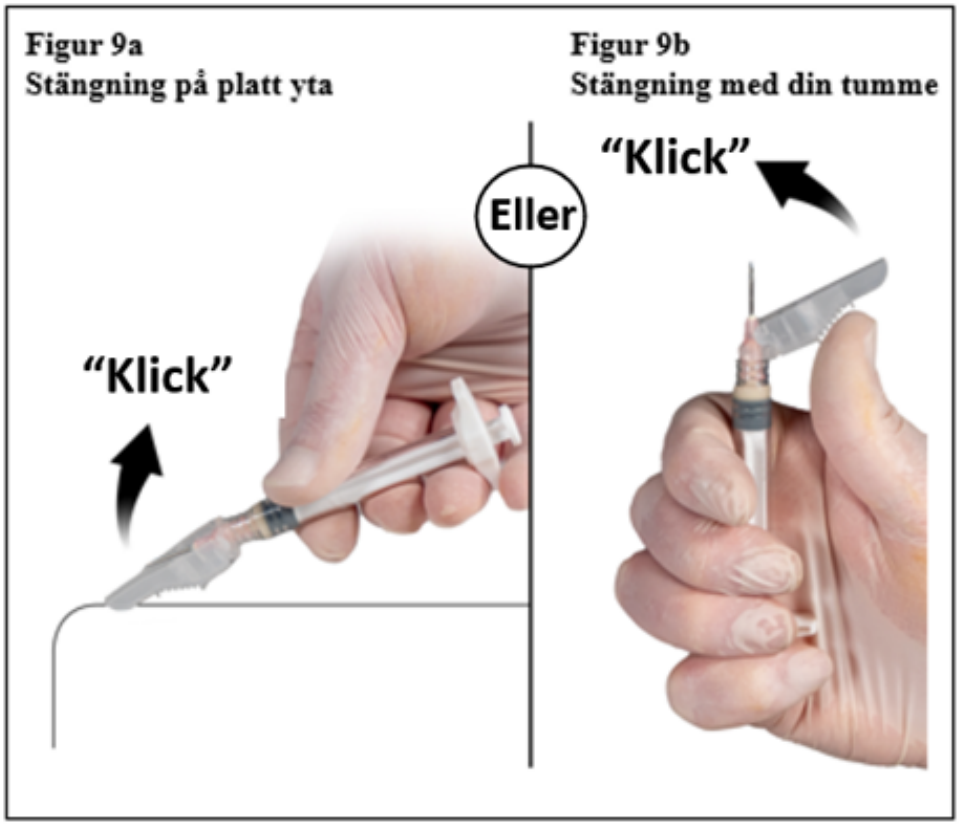
Figur 8



Steg 9

Efter injektion, lås kanylens hölje genom att använda någon av metoderna för aktivering nedan.

1. **Stängning mot en plan yta**
   Tryck säkerhetshöljet med spaken nedåt mot en plan yta (figur 9a) för att täcka kanylen och låsa höljet.
   Säkerställ det låsta läget genom ett hörbart och distinkt ”klick”. Låst position kommer att fullständigt täcka nålspetsen (figur 9b).
2. **Stängning med tummen**
   Placera tummen på säkerhetshöljet (figur 9b), täck nålspetsen och lås höljet. Säkerställ det låsta läget genom ett hörbart och distinkt ”klick”. Låst läge kommer att fullständigt täcka nålspetsen.



Då säkerhetshöljet är låst, kassera genast kanylen och sprutan i en godkänd avfallsbehållare.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Pulver (Spruta B):
Förfylld spruta med vitt till benvitt pulver.

Spädningsvätska (Spruta A):
Förfylld spruta med klar, färglös till svagt gul lösning.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 45 mg Vitt till benvitt pulver. Klar, färglös till svagt gul lösning.
1 styck kombinationsförpackning, 5398:04, F