SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DEPO-ELIGARD 45 mg, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een voorgevulde spuit met poeder voor oplossing voor injectie bevat 45 mg leuprorelineacetaat, equivalent aan 41,7 mg leuproreline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder (spuit B):
Voorgevulde spuit met wit tot gebroken wit poeder.

Oplosmiddel (spuit A):
Voorgevulde spuit met een klare, kleurloze tot lichtgele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DEPO-ELIGARD 45 mg is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonafhankelijke gevorderde prostaatkanker en voor de behandeling van lokale hormoonafhankelijke prostaatkanker met een hoog risico en lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker in combinatie met radiotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen
DEPO-ELIGARD 45 mg dient toegediend te worden onder toezicht van een professionele gezondheidszorgverstrekker die over de gepaste ervaring beschikt om de respons op de behandeling te kunnen volgen.

DEPO-ELIGARD 45 mg wordt toegediend als een enkele subcutane injectie elke zes maanden. De geïnjecteerde oplossing vormt een vast geneesmiddelendepot en geeft gedurende een periode van zes maanden continu leuprorelineacetaat af.

Als algemene regel houdt een therapie voor gevorderde prostaatkanker met DEPO-ELIGARD 45 mg een langetermijnbehandeling in en deze therapie mag niet gestopt worden bij remissie of verbetering.

DEPO-ELIGARD 45 mg kan worden gebruikt als neoadjuvante of adjuvante behandeling in combinatie met radiotherapie bij lokale prostaatkanker met een hoog risico en lokaal gevorderde prostaatkanker.

Het antwoord op DEPO-ELIGARD 45 mg moet gevolgd worden aan de hand van klinische parameters en door de hoeveelheden van het prostaatspecifieke antigeen (PSA) in het serum te meten. Klinische studies hebben aangetoond dat de testosteronwaarden stegen gedurende de eerste 3 dagen van de behandeling bij de meerderheid van niet-gecastreerde patiënten en dat ze daarna in 3 tot 4 weken daalden tot onder de medische castratiespiegels. Eens bereikt, werden de castratiespiegels behouden zolang de behandeling werd voortgezet (<1 % doorbraak van testosteron). Wanneer het antwoord van een patiënt suboptimaal lijkt, zou moeten bevestigd worden dat de serumtestosteronwaarden het castratieniveau bereikt hebben of op dat niveau behouden blijven.
Aangezien een gebrek aan effectiviteit het gevolg kan zijn van onjuiste bereiding, reconstitutie of toediening, moeten in gevallen van vermoede of bekende onjuiste handelingen de testosteronwaarden worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met uitgezaaide castratieresistente prostaatkanker, die niet operatief zijn gecastreerd, en die een GnRH-agonist, zoals leuproreline krijgen, en die in aanmerking komen voor behandeling met androgene biosyntheseremmers of androgene receptorremmers, kan de behandeling met een GnRH- agonist worden voortgezet.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van DEPO-ELIGARD 45 mg bij kinderen van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.3)

Specifieke patiëntengroepen
Er werden geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde lever- of nierfunctie.

Wijze van toediening

Depo-Eligard 45 mg mag uitsluitend worden bereid, gereconstitueerd en toegediend door zorgverleners die bekend zijn met deze procedures. De instructies voor reconstitutie en toediening dienen nauwgezet te worden opgevolgd (zie rubriek 4.4 en 6.6). Als het product niet op de juiste wijze wordt bereid, mag het niet worden toegediend.

De inhoud van de twee voorgevulde steriele spuiten moet gemengd worden onmiddellijk voor de toediening van DEPO-ELIGARD 45 mg door subcutane injectie.

Intra-arteriële of intraveneuze injecties moeten strikt vermeden worden. Dit is gebleken uit de ervaring met dieren.

Zoals met andere geneesmiddelen die door een subcutane injectie worden toegediend, moet de injectieplaats regelmatig afgewisseld worden.

4.3 Contra-indicaties

DEPO-ELIGARD 45 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen en kinderen.

Overgevoeligheid voor leuprorelineacetaat, voor andere GnRH-agonisten of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bij patiënten die voorafgaand gecastreerd werden (net als andere GnRH-agonisten geeft DEPO-ELIGARD 45 mg geen verdere daling van het testosterongehalte in het geval van chirurgische castratie).

Als enige behandeling van prostaatkanker bij patiënten met samendrukking van het ruggenmerg of aangetoonde metastasen in het ruggenmerg (zie ook rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Correcte reconstitutie:
Er zijn gevallen gemeld van handelingsfouten, die kunnen optreden bij iedere stap van de bereidingsprocedure en die mogelijk leiden tot gebrek aan effectiviteit. De instructies over reconstitutie en toediening dienen nauwgezet te worden opgevolgd (zie rubriek 6.6). In gevallen van vermoedelijke of bekende handelingsfouten dienen patiënten op gepaste wijze te worden gemonitord (zie rubriek 4.2).

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.
Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risico op QT verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die mogelijk het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dient de arts de baten/risicoverhouding, inclusief de kans op torsade de pointes te evalueren voorafgaand aan de start van DEPO-ELIGARD 45 mg.

Cardiovasculaire aandoeningen: er is een verhoogd risico op het ontwikkelen van een myocardinfarct, plotse hartdood en beroerte geassocieerd met het gebruik van GnRH-agonisten bij mannen gemeld. Het risico lijkt gering op basis van de gerapporteerde odds ratio's, en dient zorgvuldig te worden geëvalueerd samen met de cardiovasculaire risicofactoren bij het bepalen van een behandeling voor patiënten met prostaatkanker. Patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten dienen gecontroleerd te worden op symptomen en tekenen die wijzen op de ontwikkeling van cardiovasculaire aandoeningen en behandeld te worden volgens de huidige klinische praktijk

Transiënte verhoging van testosteron: Leuprorelineacetaat veroorzaakt, net als andere GnRH-agonisten, een tijdelijke verhoging van de serumconcentraties van testosteron, dihydrotestosteron en zuur fosfatase tijdens de eerste behandelingsweek. Patiënten kunnen ervaren dat de symptomen verslechteren of dat er nieuwe verschijnen, waaronder botpijn, neuropathie, hematurie of ureter- of blaasobstructie (zie rubriek 4.8). Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk bij voortzetting van de behandeling.

Bijkomende toediening van een gepast antiandrogeen moet overwogen worden: te beginnen 3 dagen voor de start van de leuprorelinebehandeling en verder te geven gedurende de eerste twee tot drie weken van die behandeling. Dit werd gerapporteerd om de gevolgen van de initiële stijging van serumtestosteron tegen te gaan.

Na chirurgische castratie leidt DEPO-ELIGARD 45 mg niet tot een verdere daling van de serumtestosteronwaarden bij mannelijke patiënten.

Botdensiteit: Verminderde botdensiteit bij mannen werd gerapporteerd in de medische literatuur na een castratie of na behandeling met GnRH-agonisten (zie rubriek 4.8).
Antiandrogeentherapie verhoogt significant het risico op breuken door osteoporose. Er zijn hierover slechts beperkte gegevens beschikbaar. Breuken door osteoporose werden vastgesteld bij 5% van de patiënten na 22 maanden van farmacologische androgeendeprivatietherapie en bij 4% van de patiënten na 5 tot 10 jaar behandeling. Het risico op breuken door osteoporose is over het algemeen hoger dan het risico op pathologische breuken. Naast een langdurig tekort aan testosteron kunnen verhoogde leeftijd, roken en alcoholinname, obesitas en onvoldoende lichaamsbeweging een invloed hebben op de ontwikkeling van osteoporose.

Hypofyse apoplexie: Tijdens postmarketingonderzoek werden zeldzame gevallen van hypofysaire apoplexie (een klinisch syndroom voortkomend uit een bloeding van de hypofyse) gemeld na de toediening van GnRH-agonisten. Het merendeel van de gevallen trad op binnen 2 weken na de eerste dosis en enkele gevallen deden zich binnen het eerste uur voor. In deze gevallen werd hypofysaire apoplexie gekenmerkt door plotselinge hoofdpijn, braken, visuele veranderingen, oftalmoplegie, verandering in mentale toestand en soms cardiovasculaire collaps. Directe medische hulp is vereist.

Metabole veranderingen: hyperglycemie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes zijn gemeld bij mannen die behandeld worden met GnRH-agonisten. Hyperglycemie kan duiden op de ontwikkeling van diabetes mellitus of een verslechtering van de glycemische controle van patiënten met diabetes. Controleer periodiek de bloedglucose en/of het gehalte geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) bij patiënten die een GnRH agonist toegediend krijgen en behandel volgens de huidige klinische praktijk de hyperglycemie of diabetes. Metabole veranderingen in verband met GnRH-analogen kunnen ook leververvetting omvatten.

Convulsies: Tijdens postmarketingonderzoek werden convulsies waargenomen bij patiënten onder leuprorelineacetaat met of zonder voorgeschiedenis van predisponerende factoren. Deze convulsies moeten worden beheerst volgens de huidige klinische praktijken.

Idiopathische intracraniële hypertensie: Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld door patiënten die leuproreline ontvingen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor verschijnselen en symptomen van idiopathische intracraniële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, zichtstoornissen en tinnitus. Indien idiopathische intracraniële hypertensie optreedt, moet worden overwogen het gebruik van leuproreline te staken.

Ernstige huidreacties: In verband met de behandeling met leuproreline zijn ernstige huidreacties (SCARs) gemeld, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Wanneer dit geneesmiddel wordt voorgeschreven,
dienen patiënten te worden geadviseerd over de tekenen en symptomen. Zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, dan moet leuproreline onmiddellijk worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden overwogen (zoals geëigend).

Andere voorvallen: Gevallen van ureterobstructie en samendrukking van het ruggenmerg, die kunnen bijdragen tot verlamming, al dan niet fataal, werden gerapporteerd met GnRH-agonisten.
Wanneer zich een samendrukking van het ruggenmerg of nierfalen ontwikkelt, moet een standaardbehandeling voor deze complicaties worden opgestart.
Patiënten met vertebrale en/of hersenmetastasen, evenals patiënten met urinewegobstructie, moeten van nabij gevolgd worden gedurende de eerste behandelingsweken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen farmacokinetische geneesmiddel-geneesmiddel interactiestudies uitgevoerd met DEPO-ELIGARD 45 mg. Er zijn geen rapporten beschikbaar over enige interactie van leuprorelineacetaat met andere geneesmiddelen.

Omdat een androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, dient het gelijktijdig gebruik van Depo-Eligard 45 mg en geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen induceren zoals Klasse IA-geneesmiddelen (bijv. kinidine, disopyramide) of Klasse III-geneesmiddelen (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), anti-aritmische geneesmiddelen, methadon, moxifloxacine, anti-psychotica, etc. zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing want DEPO-ELIGARD 45 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er werden geen studies uitgevoerd om het effect van DEPO-ELIGARD 45 mg op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen te bestuderen.
De rijvaardigheid en het gebruik van machines kunnen bemoeilijkt worden door vermoeidheid, duizeligheid en stoornissen in het zicht. Dit kunnen bijwerkingen zijn van de behandeling, maar kan ook te wijten zijn aan de onderliggende ziekte.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die werden gezien met DEPO-ELIGARD zijn voornamelijk toe te schrijven aan de specifieke farmacologische werking van leuproreline, met name stijging en daling van bepaalde hormoonconcentraties. De meest beschreven bijwerkingen zijn warmteopwellingen, misselijkheid, een gevoel van onbehagen en vermoeidheid en voorbijgaande lokale irritatie op de injectieplaats. Milde of gematigde warmteopwellingen komen voor bij ongeveer 58% van de patiënten.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens klinische studies met DEPO-ELIGARD bij patiënten met gevorderde prostaatkanker. Bijwerkingen worden geklasseerd volgens frequentie als volgt: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1000) en zeer zelden (<1/10.000) of niet gekend (kan niet geschat worden op basis van beschikbare gegevens).

Tabel 1: *Bijwerkingen in klinische studies met Depo-Eligard*	
Infecties en parasitaire aandoeningen vaak soms	 nasofaryngitis urineweginfectie, lokale huidinfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen soms	 verergering van diabetes mellitus
Psychische stoornissen soms	 abnormale dromen, depressie, verminderd libido

Zenuwstelselaandoeningen	
soms	duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, verstoring van smaak- en reukzin, hypoaesthesie, vertigo
zelden	abnormale onwillekeurige bewegingen
niet bekend	idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	
niet bekend	QT verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	
zeer vaak	warmteopwellingen
soms	hypertensie, hypotensie
zelden	syncope, collaps
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
soms	rinorroe, dyspneu
niet bekend	interstitiële longziekte
Maagdarmstelselaandoeningen	
vaak	misselijkheid, diarree, gastro-enteritis/colitis
soms	constipatie, droge mond, dyspepsie, braken
zelden	flatulentie, oprispingen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
zeer vaak	ecchymoses, erytheem
vaak	pruritus, nachtelijk zweten
soms	klamheid, verhoogd zweten
zelden	alopecie, huideruptie
niet bekend	Stevens-Johnson syndroom / toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN) (zie rubriek 4.4), toxische huideruptie, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
vaak	arthralgie, pijn in de ledematen, myalgie, stijfheid, slapheid
soms	rugpijn, spierkrampen
Nier- en urinewegaandoeningen	
vaak	weinig plassen, moeilijke urinelozing, dysurie, nocturie, verminderde urineproductie
soms	blaaskrampen, bloedplassen, verhoogde plasfrequentie, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
vaak	gevoelige borsten, testiculaire atrofie, pijn in de teelballen, onvruchtbaarheid, hypertrofie van de borsten, erectiele dysfunctie, verminderde penisgrootte
soms	gynaecomastie, impotentie, testiculaire aandoeningen
zelden	pijnlijke borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
zeer vaak	vermoeidheid, branderig gevoel op de plaats van de injectie, paresthesie op de plaats van de injectie

vaak	malaise, pijn op de plaats van injectie, blauwe plekken op de plaats van injectie, een stekend gevoel op de plaats van injectie
soms	jeuk op de plaats van de injectie, injectieplaatsverharding, lethargie, pijn, koorts
zelden	zweren op de plaats van de injectie
zeer zelden	necrose op de plaats van de injectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
vaak	veranderingen in het bloedbeeld, anemie
Onderzoeken	
vaak	verhoogde creatinine fosfokinase bloedspiegels, verlengde bloedstollingstijd
soms	verhoogd alanine aminotransferase, verhoogd bloedtriglyceridengehalte, verlengde prothrombinetijd, gewichtstoename

Andere bijwerkingen die algemeen vastgesteld werden tijdens een behandeling met leuprorelineacetaat omvatten perifeer oedeem, pulmonaire embolie, palpitaties, myalgie, spierzwakte, wijziging in de huidsensatie, rillingen, uitslag, amnesie en gezichtsstoornissen. Spieratrofie werd waargenomen bij langdurig gebruik van de producten van deze klasse. Een infarct van reeds voorafbestaande hypofysaire adenomen werd zelden gerapporteerd na toediening van zowel lang- als kortwerkende GnRH-agonisten. Er zijn zeldzame rapporten van trombocytopenie en leukopenie. Veranderingen in glucosetolerantie werden gerapporteerd.

Convulsies werden gemeld na toediening van GnRH-agonistanalogen (zie rubriek 4.4).

Lokale bijwerkingen die werden beschreven na de injectie van DEPO-ELIGARD 45 mg zijn vergelijkbaar met deze die frequent geassocieerd worden met gelijkaardige subcutaan te injecteren preparaten.

Algemeen zijn deze lokale bijwerkingen na subcutane injectie mild en beschreven als zijnde van korte duur.

Anafylactische/anafylactoïde reacties werden zelden gemeld na toediening van GnRH-agonistanalogen.

Veranderingen in botdensiteit
Verminderde botdensiteit bij mannen wordt gerapporteerd in de medische literatuur na castratie of na behandeling met een GnRH-analoog. Het kan verwacht worden dat een langetermijnbehandeling met leuproreline een stijging van de tekens van osteoporose kan veroorzaken. Wat het verhoogde risico op breuken door osteoporose betreft, zie rubriek 4.4.

Opflakkering van de tekenen en symptomen van de ziekte
Een behandeling met leuproreline kan opflakkeringen van de tekenen en symptomen van de ziekte veroorzaken gedurende de eerste behandelingsweken. Wanneer vertebrale metastasen en/of urinewegobstructie of hematurie verergeren, kunnen neurologische problemen optreden zoals zwakte en/of paresthesie van de onderste ledematen of verslechtering van de urinaire symptomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

DEPO-ELIGARD 45 mg leent zich niet voor misbruik en doelbewuste overdosis is onwaarschijnlijk. Er zijn in de klinische praktijk geen meldingen van misbruik of overdosis bij gebruik van leuproreline-acetaat. Indien er echter toch sprake is van overmatig gebruik, worden observatie en symptoombehandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: *Gonadotropin-releasing* hormoon analogen
ATC-code: L02A E02
Leuprorelineacetaat is een synthetische nonapeptide agonist van het natuurlijk voorkomend *gonadotropin-releasing* hormoon (GnRH) dat, wanneer het continu gegeven wordt, de hypofysaire gonadotropinesecretie inhibeert en de testiculaire steroïdproductie bij mannen onderdrukt. Dit effect is reversibel wanneer de therapie gestopt wordt. De agonist heeft echter een grotere potentie dan het natuurlijke hormoon en de tijd tot herstel van het testosterongehalte kan per patiënt variëren.

Toediening van leuprorelineacetaat doet in een eerste fase de bloedspiegels van het circulerend luteïniserend hormoon (LH) en het follikelstimulerend hormoon (FSH) stijgen, wat leidt tot een tijdelijke stijging van de geslachtssteroïden, testosteron en dihydrotestosteron bij mannen. Continue toediening van leuprorelineacetaat resulteert in verminderde LH- en FSH-spiegels. Bij mannen wordt het testosteron verminderd tot onder de castratiedrempel (≤50 ng/dl). Deze daling treedt op binnen drie tot vier weken na instelling van de behandeling. Gemiddelde testosteronspiegels na 6 maanden behandeling zijn 10,4 (±0,53) ng/dl, te vergelijken met de spiegels na bilaterale castratie. Alle patiënten, op één na, die in de pivotale klinische studie een volledige dosis van 45 mg leuproreline kregen, bereikten het castratieniveau na 4 weken. Bij de meerderheid van de patiënten werden testosteronwaarden van minder dan 20 ng/dl bereikt, hoewel het volledige voordeel van deze spiegels niet vastgesteld kon worden. PSA-spiegels verminderden met 97% in de loop van 6 maanden.
Langetermijnstudies hebben aangetoond dat bij voortzetting van de behandeling de testosteronspiegel onder het castratieniveau blijft tot 7 jaar en waarschijnlijk voor altijd.

De tumorgrootte werd niet direct gemeten in opgezette klinische studies. Indirect kon aangetoond worden dat met DEPO-ELIGARD 45 mg de tumor positief reageerde door een vermindering in gemiddelde PSA van 97 %.
In een gerandomiseerd, klinisch fase III-onderzoek bij 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker (hoofdzakelijk T2c-T4 met enkele T1c- tot T2b-patiënten met aantasting van regionale lymfeklieren) werden 483 patiënten toegewezen aan kortdurende androgenensuppressie (6 maanden) in combinatie met radiotherapie en 487 patiënten aan langdurige behandeling (3 jaar). Met behulp van een non-inferioriteitsanalyse werd er een vergelijking gemaakt tussen de kortdurende en de langdurige gelijktijdige en adjuvante hormonale behandeling met een GnRH-agonist (triptoreline of gosereline). De totale 5-jaarsmortaliteit was in de groep met de kortdurende behandeling en in de groep met de langdurige behandeling respectievelijk 19,0% en 15,2%. Uit de waargenomen hazardratio van 1,42 bij een eenzijdig 95,71% BI met een bovengrens van 1,79 of een tweezijdig 95,71% BI van 1,09; 1,85 (p=0,65 voor non-inferioriteit) blijkt de overleving bij de combinatie van radiotherapie plus 6 maanden androgeendeprivatietherapie inferieur is aan de overleving bij radiotherapie plus 3 jaar androgeendeprivatietherapie. De totale 5-jaarsoverleving bij langdurige behandeling en kortdurende behandeling is respectievelijk 84,8% en 81,0. Tussen de twee groepen was geen significant verschil in de totale levenskwaliteit gemeten aan de hand van de QLQ-C30 (P=0,37). De resultaten waren voornamelijk afkomstig van de populatie patiënten met lokaal gevorderde tumoren.
Het bewijs voor de indicatie lokale prostaatkanker met een hoog risico is gebaseerd op gepubliceerde studies met radiotherapie plus GnRH-analogen, waaronder leuprorelineacetaat. Van vijf gepubliceerde studies (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, en D'Amico et al., JAMA, 2004) werden de klinische gegevens geanalyseerd; uit alle gegevens bleek een voordeel voor de combinatie van een GnRH-analoog met radiotherapie. Een duidelijke differentiatie van de respectieve studiepopulaties voor de indicaties lokaal gevorderde prostaatkanker en lokale prostaatkanker met een hoog risico was in de gepubliceerde studies niet mogelijk.

Klinische gegevens hebben aangetoond dat radiotherapie gevolgd door 3 jaar androgeendeprivatietherapie de voorkeur geniet boven radiotherapie gevolgd door 6 maanden androgeendeprivatietherapie.
In de medische richtlijnen voor T3-T4-patiënten die radiotherapie krijgen, is de aanbevolen therapieduur van androgeendeprivatie 2-3 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Bij patiënten met gevorderd prostaatcarcinoom stijgen de gemiddelde serumleuprorelineconcentraties na de initiële injectie tot 82 ng/ml 4,4 uur (Cmax) na injectie. Na de initiële verhoging na elke injectie (plateaufase van 3 tot 168 dagen na elke dosis) blijven de serumconcentraties relatief constant (0,2 – 2 ng/ml). Er is geen bewijs voor accumulatie gedurende herhaalde dosering.

Distributie: Het gemiddeld steady-state distributievolume van leuproreline na intraveneuze bolustoediening bij gezonde mannelijke vrijwilligers was 27 liter. De *in vitro* plasmaproteïnenbinding bij de mens varieerde van 43% tot 49%.

Eliminatie: Bij gezonde mannelijke vrijwilligers toonde een intraveneuze bolus van 1 mg leuprorelineacetaat een gemiddelde systemische klaring van 8,34 l/h, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur gebaseerd op een tweecompartimentenmodel.

Er werden geen excretiestudies uitgevoerd met DEPO-ELIGARD 45 mg.
Er werd geen geneesmiddelenmetabolismestudie met DEPO-ELIGARD 45 mg uitgevoerd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens uit studies met leuprorelineacetaat toonden voor beide geslachten effecten op het voortplantingsstelsel aan, die werden verwacht op basis van de gekende farmacologische eigenschappen. Van deze effecten werd aangetoond dat ze omkeerbaar waren na onderbreking van de behandeling en een aangewezen periode van regeneratie. Er werd geen teratogeniciteit van leuprorelineacetaat aangetoond. Embryonale toxiciteit en sterfte werd waargenomen bij konijnen, in overeenstemming met de farmacologische effecten van leuprorelineacetaat op het voortplantingsstelsel.

Carcinogeniciteitstudies werden uitgevoerd bij ratten en muizen gedurende 24 maanden. Bij ratten werd een dosisafhankelijke stijging waargenomen van hypofysaire apoplexie na subcutane injectie van 0,6 tot 4 mg/kg/dag. Een dergelijk effect werd niet waargenomen bij muizen.

Leuprorelineactetaat en het verwante 1-maandsproduct DEPO-ELIGARD 7,5 mg waren niet mutageen in een aantal in vitro en in vivo testen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplosmiddel (spuit A): Poly- (DL-lactide-co-glycolide) (85:15)
N-methylpyrrolidone

Poeder (spuit B): Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het in spuit B aanwezige leuproreline mag enkel gemengd worden met oplosmiddel uit spuit A en niet met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Eenmaal uit de koelkast kan het product in de oorspronkelijke verpakking bij kamertemperatuur (beneden 25°C) tot vier weken worden bewaard.

Eens de tray geopend is, moeten het poeder en het oplosmiddel voor oplossing voor injectie onmiddellijk gereconstitueerd en aan de patiënt toegediend worden.

Zodra gereconstitueerd: onmiddellijk gebruiken, aangezien de viscositeit van de oplossing toeneemt met de tijd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C) in de oorspronkelijke verpakking om te beschermen tegen vocht.

Dit product dient op kamertemperatuur te komen voorafgaand aan de toediening. Haal het product ongeveer 30 minuten voor gebruik uit de koelkast. Eenmaal uit de koelkast kan het product in de oorspronkelijke verpakking bij kamertemperatuur (beneden 25°C) tot vier weken worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een vooraf bevestigd spuitensysteem dat bestaat uit:

- één voorgevulde cyclische olefinecopolymeer spuit met poeder (spuit B)
- één voorgevulde polypropyleen spuit met oplosmiddel (spuit A)
- een connector met vergrendelingsknop voor spuit A en B.

De stopper van de zuiger van spuit A is vervaardigd uit thermoplastisch rubber. De stopper in spuit B bestaat uit chlorobutylrubber.

Volgende verpakkingsgrootten zijn beschikbaar:

- Een kartonnen doos met daarin een door hitte gevormde tray en een steriele 18-Gauge naald. De tray bevat een vooraf bevestigd spuitensysteem en een vochtabsorberend zakje.
- Verpakking met sets van 2 vooraf bevestigde spuitensystemen

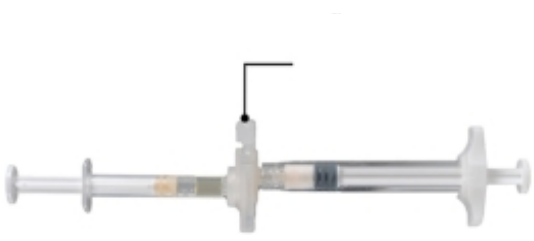
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Laat het product op kamertemperatuur komen door het product ongeveer 30 minuten voor gebruik uit de koelkast te halen.

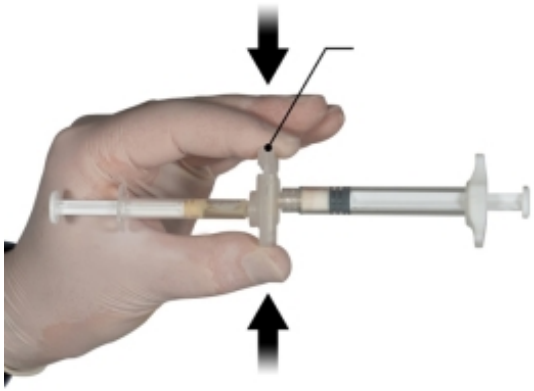
Bereid de patiënt eerst voor op de injectie en bereid vervolgens het product volgens onderstaande procedure. Als het product niet met de juiste techniek wordt bereid, mag het niet worden toegediend, aangezien gebrek aan klinische effectiviteit kan optreden als gevolg van een onjuiste bereiding van het product.

Stap 1
Open de tray op een schoon oppervlak door de folie open te scheuren vanuit de hoeken en neem de inhoud eruit. Gooi het vochtabsorberende zakje weg. Neem het vooraf bevestigde spuitensysteem (figuur 1.1) uit de tray. Open de verpakking met de naald met veiligheidsmechanisme (figuur 1.2) door de papieren deklaag te verwijderen. **Opmerking**: Spuit A en spuit B mogen nog niet uitgelijnd zijn.

Figuur 1.1 Inhoud tray: vooraf bevestigd spuitensysteem	**Figuur 1.2** Onder de tray: naald met veiligheidsmechanisme en dop
	

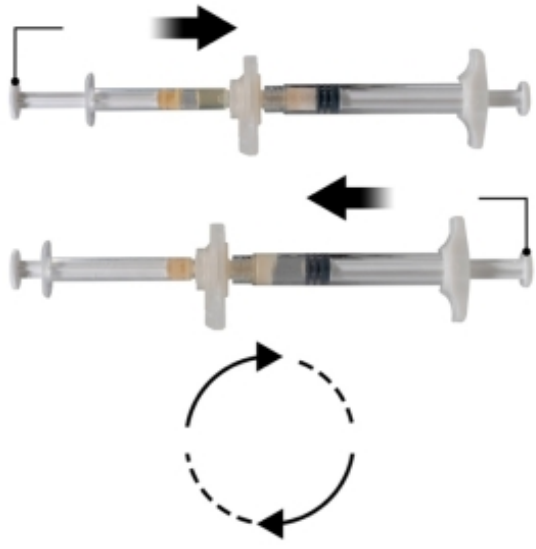
Stap 2
Grijp de vergrendelingsknop op de connector vast met duim en wijsvinger en druk (figuur 2) totdat u een klikgeluid hoort. De twee spuiten zijn uitgelijnd. Het spuitensysteem hoeft niet in een bepaalde richting te worden gehouden om de connector te activeren. Buig het spuitensysteem niet (denk eraan dat dit lekken kan veroorzaken omdat het mogelijk is dat de spuiten gedeeltelijk worden losgeschroefd).

Figuur 2



Stap 3
Houd de spuiten in een horizontale positie en breng de vloeistofinhoud van spuit A over naar het leuprorelineacetaatpoeder in spuit B. Meng het product grondig gedurende 60 cycli door de inhoud van beide spuiten in horizontale positie heen en weer te bewegen tussen beide spuiten (een cyclus is eenmaal drukken op de zuiger van spuit A en eenmaal drukken op de zuiger van spuit B) om een homogene, viskeuze oplossing te verkrijgen (figuur 3). Buig het spuitensysteem niet (denk eraan dat dit lekken kan veroorzaken omdat het mogelijk is dat de spuiten gedeeltelijk worden losgeschroefd).

Figuur 3



Indien er grondig gemengd is, zal er een viskeuze, kleurloze tot witte of lichtgele oplossing ontstaan (met mogelijk verschillende tinten wit tot lichtgeel).

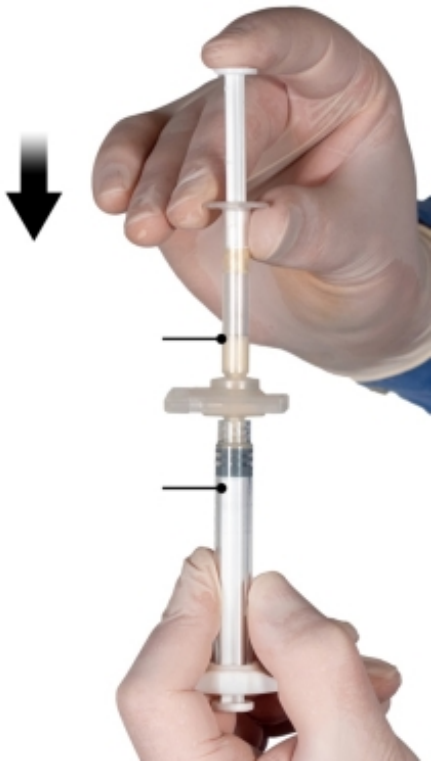
Belangrijk: ga na het mengen onmiddellijk door met de volgende stap, want het product wordt na verloop van tijd viskeuzer. Het gemengde product niet in de koelkast bewaren.

Denk eraan: het product moet worden gemengd zoals hier wordt beschreven; door schudden ZAL GEEN goede menging van het product ontstaan.

Stap 4
Houd de spuiten na het mengen verticaal met spuit B onderaan. De spuiten moeten stevig aan elkaar vast blijven zitten. Zuig het gemengde product

volledig in spuit B (brede spuit) door de zuiger van spuit A naar beneden te drukken en de zuiger van spuit B licht terug te trekken (figuur 4).

Figuur 4



Stap 5
Terwijl u ervoor zorgt dat de zuiger van spuit A volledig naar beneden gedrukt is, houdt u de connector vast en schroeft u deze los van spuit B. Spuit A blijft bevestigd op de connector (figuur 5). Zorg ervoor dat er geen product lekt, omdat dan de naald niet goed vast te schroeven zal zijn.

Denk eraan: het is mogelijk dat één grote of een paar kleine luchtbelletjes in de oplossing aanwezig blijven – dit is aanvaardbaar. **Duw tijdens deze stap de luchtbelletjes niet uit spuit B, omdat dan product verloren kan gaan!**

Figuur 5



Stap 6

- Houd spuit B rechtop en houd de witte zuiger tegen om verlies van het product te voorkomen.
- Bevestig de naald met veiligheidsmechanisme op spuit B door de spuit vast te houden en de naald voorzichtig ongeveer driekwart slag rechtsom te draaien zodat de naald stevig wordt bevestigd (figuur 6).

Niet te vast schroeven aangezien hierdoor de naaldbasis kan barsten, resulterend in lekkage van het product tijdens het injecteren**.** Het veiligheidskapje kan ook beschadigd raken als de naald met te veel kracht wordt vastgeschroefd.

Indien de naaldbasis barst, beschadigd lijkt te zijn of lekkage vertoont, dient het product niet te worden gebruikt. De beschadigde naald mag niet worden vervangen en het product mag niet worden geïnjecteerd. Het gehele product moet op een veilige manier worden weggegooid.

Indien de naaldbasis beschadigd is, moet ter vervanging een volledig nieuw product worden gebruikt.

Figuur 6



Stap 7
Beweeg het veiligheidskapje weg van de naald en verwijder het beschermdopje van de naald onmiddellijk vóór het toedienen (figuur 12).
Belangrijk: het veiligheidsmechanisme van de naald niet activeren vóór het toedienen. Indien de naaldbasis beschadigd lijkt te zijn, of lekt, dient het product NIET te worden gebruikt. De beschadigde naald mag NIET worden vervangen en het product mag NIET worden geïnjecteerd. Indien de naaldbasis beschadigd is, moet een andere ELIGARD-set worden gebruikt.

Figuur 7



Stap 8
Vóór het toedienen eventuele **grote** luchtbellen uit spuit B duwen. Dien het product subcutaan toe terwijl het veiligheidskapje weggehouden wordt van de naald.

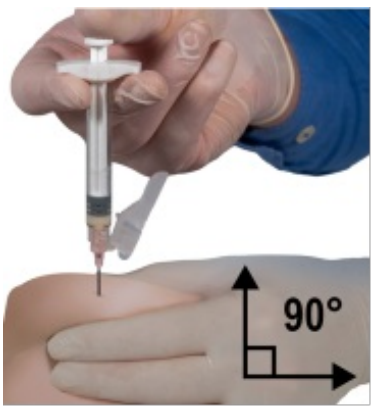
Toedieningsprocedure:

- Selecteer een injectieplaats op de buik, bovenaan de billen of een andere plaats met een voldoende hoeveelheid subcutaan weefsel dat niet overmatig gepigmenteerd is, geen overmatige knobbels, laesies of haar vertoont en niet onlangs is gebruikt.
- Reinig het gebied van de injectieplaats met een alcoholdoekje (niet meegeleverd).
- Grijp met de duim en wijsvinger de huid rond de injectieplaats vast zodat een huidplooi wordt gevormd.

Figuur 8



- Breng met uw dominante hand de naald snel onder een hoek van 90° in het huidoppervlak in. De penetratiediepte is afhankelijk van de hoeveelheid en volheid van het subcutane weefsel en van de lengte van de naald. Wanneer de naald is ingebracht, laat u de huid los.
- Injecteer het geneesmiddel door langzaam en gelijkmatig te duwen, en druk de zuiger omlaag totdat de spuit leeg is. Zorg ervoor dat al het product in spuit B is geïnjecteerd voordat u de naald verwijdert.
- Trek de naald snel terug onder dezelfde hoek van 90° die is gebruikt om de naald in te brengen, terwijl u druk blijft uitoefenen op de zuiger.



Stap 9
Vergrendel na de injectie het veiligheidsmechanisme door een van de onderstaande activeringsmethoden te gebruiken.

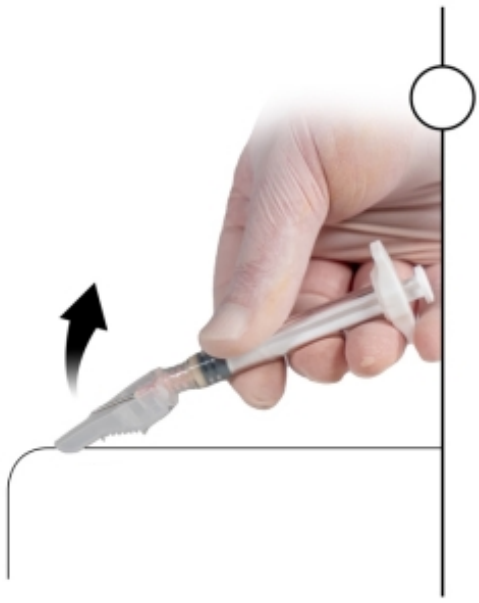
1. Sluiten op een vlakke ondergrond

Druk het veiligheidsmechanisme, met hendeltje naar beneden gericht, op een vlakke ondergrond (figuur 9a) zodat de naald wordt afgeschermd en vergrendel het veiligheidsmechanisme.
Controleer de vergrendelde positie aan de hand van een hoorbare en voelbare “klik”. Bij een vergrendelde positie wordt de punt van de naald volledig bedekt.

2. Sluiten met de duim

Plaats uw duim op het veiligheidskapje (figuur 9b), bedek de punt van de naald en vergrendel het kapje.
Controleer de vergrendelde positie aan de hand van een hoorbare en voelbare “klik”. Bij een vergrendelde positie wordt de punt van de naald volledig bedekt.

Figuur 9a
Sluiten op een vlakke ondergrond



Figuur 9b
Sluiten op een vlakke ondergrond



Gooi wanneer het veiligheidsmechanisme vergrendeld is de naald en de spuit weg in een goedgekeurde naaldcontainer.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1
I-20148 Milano
Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE 314973

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

a. Datum van de eerste verlenging van de vergunning: 3.03.2008.

b. Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 14.07.2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

Datum van goedkeuring: 10/2024.