

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eligard 22,5 mg poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén voorgevulde spuit met poeder voor oplossing voor injectie bevat 22,5 mg leuproreline-acetaat, gelijk aan 20,87 mg leuproreline.

Voor een 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 heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eligard 22,5 mg is geïndiceerd voor de behandeling van hormoonafhankelijke gevorderde prostaatkanker en voor de behandeling van hoog-risico gelocaliseerde en lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker in combinatie met radiotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassen mannen

Eligard 22,5 mg dient te worden toegediend onder begeleiding van een arts of verpleegkundige, die deskundigheid heeft in de controle van de respons op de behandeling.

Eligard 22,5 mg wordt iedere drie maanden als een enkele subcutane injectie toegediend. De geïnjecteerde oplossing vormt een vast afgifte depot van het geneesmiddel en zorgt voor een continue afgifte van leuproreline-acetaat gedurende een periode van 3 maanden.

Als algemene regel geldt dat de therapie van gevorderde prostaatkanker met Eligard 22,5 mg een langdurige behandeling inhoudt en de therapie dient niet te worden afgebroken wanneer remissie of verbetering optreedt.

Eligard 22,5 mg kan worden gebruikt als neo-adjuvante of adjuvante therapie in combinatie met radiotherapie in hoog-risico gelocaliseerde en lokaal gevorderde prostaatkanker.

De respons op Eligard 22,5 mg dient te worden gecontroleerd middels klinische parameters en meting van prostaatspecifiek antigeen (PSA) serum spiegels. Klinische studies hebben aangetoond dat testosteronspiegels gedurende de eerste 3 dagen van de behandeling toenamen bij de meerderheid van patiënten die geen orchidectomie hebben ondergaan. Hierna daalden de spiegels binnen 3 - 4 weken tot

beneden het medische castratieniveau. Eenmaal bereikt, werd het castratieniveau gehandhaafd zo lang als de therapie voortduurde (< 1,0% testosterondoorbraken). Indien een patiëntenrespons sub-optimaal blijkt te zijn, dient bevestigd te worden of de serum testosteronspiegels het castratieniveau hebben bereikt of op dit niveau blijven. Gebrek aan klinische effectiviteit kan optreden als gevolg van onjuiste bereiding, reconstitutie of toediening. Om deze reden dienen de testosteronspiegels te worden bepaald in gevallen van vermoedelijke of bekende handelingsfouten (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker, die niet chirurgisch gecastreerd zijn, die een LHRH-agonist zoals leuproreline ontvangen en geschikt zijn voor behandeling met androgeen biosynthese remmers of androgeen receptor remmers, kan de behandeling met een LHRH agonist worden voortgezet.

Pediatrische patiënten

Veiligheid en werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie ook rubriek 4.3).

Speciale patiëntenpopulaties

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een gestoorde lever- of nierfunctie.

Wijze van toediening

Eligard 22,5 mg dient alleen bereid, gereconstitueerd en toegediend te worden door beroepsbeoefenaren die bekend zijn met deze procedures. Zie rubriek 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies. Als het product niet juist is bereid, dient het niet te worden toegediend.

De inhoud van beide voorgevulde steriele spuiten dient te worden gemengd direct voor de subcutane toediening van Eligard 22,5 mg.

Gebaseerd op gegevens uit dierexperimenten dient intra-arteriële of intraveneuze injectie beslist te worden vermeden.

Zoals bij andere geneesmiddelen die via subcutane injectie worden toegediend, dient de injectieplaats regelmatig te worden gewisseld.

4.3 Contra-indicaties

Eligard 22,5 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen en kinderen.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere LHRH-agonisten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bij patiënten die reeds een orchidectomie hebben ondergaan (zoals met andere LHRH-agonisten resulteert de behandeling met Eligard 22,5 mg in geval van chirurgische castratie niet in een verdere afname van de serum testosteronspiegels).

Als monotherapie bij prostaatcarcinoompatiënten met compressie van de wervelkolom of bewijs van metastasen in de wervelkolom (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Correcte reconstitutie: gebrek aan klinische effectiviteit kan optreden als gevolg van onjuiste bereiding van het product. Zie rubriek 4.2 en rubriek 6.6 voor de instructies over de bereiding en toediening van het product en voor de bepaling van testosteronspiegels in gevallen van vermoedelijke of bekende handelingsfouten.

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 beoordelen voorafgaand aan de start van Eligard 22,5 mg.

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

Voorbijgaande testosteron flare: leuproreline-acetaat veroorzaakt, zoals andere LHRH-agonisten, een voorbijgaande toename van serumconcentraties van testosteron, dihydrotestosteron en zure fosfatase gedurende de eerste week van de behandeling. Patiënten kunnen verslechtering van symptomen of het optreden van nieuwe symptomen ervaren, waaronder botpijn, neuropathie, hematurie, of obstructie van de blaasuitgang of urethra (zie rubriek 4.8). Doorgaans nemen deze symptomen af gedurende de behandeling.

Aanvullende toediening van een geschikt antiandrogeen dient te worden overwogen. De behandeling dient 3 dagen voor de behandeling met leuproreline te beginnen, en gedurende de eerste 2 tot 3 weken van de therapie te worden voortgezet. Het is beschreven dat deze behandeling de effecten van de initiële testosterontoename voorkomt.

Na chirurgische castratie zal behandeling met Eligard 22,5 mg niet leiden tot een verdere afname van serum testosteronspiegels bij mannelijke patiënten.

Botdichtheid: in de medische literatuur is afname van de botdichtheid gemeld bij mannen die een orchidectomie hebben ondergaan of zijn behandeld met LHRH-agonisten (zie rubriek 4.8). Antiandrogeentherapie verhoogt het risico op botbreuken ten gevolge van osteoporose significant. Er zijn slechts weinig gegevens hierover beschikbaar. Breuken ten gevolge van osteoporose werden waargenomen bij 5% van de patiënten na een 22 maanden durende farmacologische androgeendeprivatietherapie en bij 4% van de patiënten na 5 tot 10 jaar behandeling. Het risico op breuken ten gevolge van osteoporose is over het algemeen hoger dan het risico op pathologische breuken.

Afgezien van langdurige testosterondeficiëntie, kunnen toenemende leeftijd, roken, consumptie van alcohol, obesitas en onvoldoende lichaamsbeweging een invloed hebben op de ontwikkeling van osteoporose.

Hypofyse-apoplexie: tijdens postmarketing onderzoek werden zeldzame gevallen van hypofyse-apoplexie (een klinisch syndroom voortkomend uit een bloeding van de hypofyse) gemeld na de toediening van LHRH-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 kwam hypofyse-apoplexie tot uiting door plotselinge hoofdpijn, braken, visuele veranderingen, oftalmoplegie, verandering in mentale toestand en soms cardiovasculaire shock. Directe medische hulp is vereist.

Hyperglykemie en diabetes: hyperglykemie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes zijn gemeld bij mannen die behandeld zijn met LHRH-agonisten. Hyperglykemie kan wijzen op een ontwikkeling van diabetes mellitus of een verslechtering van de glykemische controle bij patiënten

met diabetes. Controleer periodiek de bloedglucosespiegel en/of het gehalte van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) bij patiënten die behandeld worden met een LHRH-agonist en behandel volgens de huidige klinische praktijk voor hyperglykemie of diabetes.

Convulsies: Post-marketing zijn gevallen van convulsies waargenomen bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van predisponerende factoren, die behandeld werden met leuproreline-acetaat. Convulsies dienen behandeld te worden volgens de huidige klinische praktijk.

Andere bijwerkingen: gevallen van ureterobstructie en compressie van de wervelkolom, die kan bijdragen aan verlamming met of zonder fatale complicaties, zijn gemeld na gebruik van LHRH-agonisten. Indien compressie van de wervelkolom of een gestoorde nierfunctie zich ontwikkelen, dient standaardtherapie voor deze complicaties te worden ingesteld.

Patiënten met vertebrale- en/of hersenmetastasen alsook patiënten met een urinewegobstructie dienen nauwkeurig te worden gemonitord gedurende de eerste paar weken van behandeling.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen farmacokinetische interactiestudies uitgevoerd met Eligard 22,5 mg. Er zijn geen meldingen van interacties van leuproreline-acetaat met andere geneesmiddelen.

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen dient het gelijktijdig gebruik van Eligard 22,5 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, moxifloxacin, anti-psychotica, etc. zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Niet van toepassing, daar Eligard 22,5 mg is gecontra-indiceerd bij vrouwen.

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van Eligard 22,5 mg op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen zijn verminderd door vermoeidheid, duizeligheid en visuele stoornissen die mogelijk als bijwerking van de behandeling kunnen optreden of ten gevolge van de onderliggende ziekte.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van Eligard 22,5 mg zijn overwegend het gevolg van de specifieke farmacologische werking van leuproreline-acetaat, te weten de toename en afname van bepaalde hormoonspiegels. De meest beschreven bijwerkingen zijn opvliegers, misselijkheid, algehele malaise, vermoeidheid en kortdurende lokale irritatie op de injectieplaats. Milde opvliegers komen bij circa 58% van de patiënten voor.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd gedurende klinische studies met Eligard bij patiënten met gevorderde prostaatkanker. De bijwerkingen zijn geclassificeerd, naar frequentie, als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen in klinische studies met Eligard	
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	nasofaryngitis
Soms	urinewegsinfectie, lokale huidinfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Soms	verslechterde diabetes mellitus
Psychische stoornissen	
Soms	abnormale dromen, depressie, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	
Soms	duizeligheid, hoofdpijn, hypo-esthesie, insomnia, smaakstoornissen, dysosmie, vertigo
Zelden	abnormale onwillekeurige bewegingen
Hartaandoeningen	
Niet bekend	QT verlenging (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	opvliegers
Soms	hypertensie, hypotensie
Zelden	syncope, collaps
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	rinorroe, dyspneu
Niet bekend	interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	misselijkheid, diarree, gastro-enteritis/colitis
Soms	constipatie, droge mond, dyspepsie, braken
Zelden	flatulentie, eructatie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	ecchymose, erytheem
Vaak	pruritus, nachtzweeten
Soms	klamheid, toegenomen zweeten
Zelden	alopecia, huidruptie
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Vaak	artralgie, pijn in de ledematen, myalgie, spierstijfheid, zwakte
Soms	rugpijn, spierkrampen
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	onregelmatig urineren, moeilijkheden met urineren, dysurie, nycturie, oligurie
Soms	blaasspasme, hematurie, toegenomen mictiefrequentie, urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Vaak	gevoeligheid van de borst, atrofie van de testes, pijn in de testes, onvruchtbaarheid, borsthypertrofie, erectiele disfunctie, reductie van penisgrootte
Soms	gynaecomastie, impotentie, aandoening van de testes
Zelden	mastodynie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, brandend gevoel op injectieplaats, paresthesie op injectieplaats
Vaak	algehele malaise, pijn op injectieplaats, blauwe plekken op injectieplaats, steken op injectieplaats
Soms	injectieplaatspruritis, injectieplaatsverharding, lethargie, pijn, pyrexie
Zelden	injectieplaatsulcus
Zeer zelden	injectieplaatsnecrose
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	hematologische veranderingen, anemie
Onderzoeken	
Vaak	verhoogd bloed creatinine fosfokinase, verlengde coagulatietijd
Soms	verhoogd alanine aminotransferase, verhoogde bloedtriglyceriden, verlengde protrombinetijd, gewichtstoename

Andere bijwerkingen die in het algemeen voorkomen bij behandeling met leuproreline-acetaat zijn perifeer oedeem, longembolie, palpitations, myalgie, spierzwakte, een verandering in de gevoeligheid van de huid, rillingen, huiduitslag, amnesie en visuele stoornissen. Spieratrofie is waargenomen bij langdurig gebruik van de producten in deze klasse. Infarct van al bestaande hypofyse-apoplexie na toediening van zowel kortwerkende als langwerkende LHRH-agonisten is zelden gemeld. Trombocytopenie en leukopenie zijn zelden gemeld. Veranderingen in glucosetolerantie zijn gemeld.

Convulsies zijn gemeld na toediening van een LHRH-agonist analoog (zie rubriek 4.4)..

Lokale bijwerkingen die zijn gemeld na injectie van Eligard zijn gelijk aan lokale bijwerkingen die in verband worden gebracht met gelijksoortige subcutane injectiepreparaten.

Over het algemeen zijn de lokale bijwerkingen na subcutane injectie mild en beschreven als zijnde kort van duur.

Anafylactische / anafylactoïde reacties zijn zelden gemeld na toediening van een LHRH-agonist analoog.

Veranderingen in botdichtheid

Verminderde botdichtheid bij mannen die een orchidectomie hebben ondergaan of die zijn behandeld met LHRH-analogen is in de medische literatuur beschreven. Het kan worden verwacht dat tijdens langdurige behandeling met leuproreline toenemende tekenen van osteoporose worden waargenomen. Met betrekking tot het toegenomen risico van botbreuken ten gevolge van osteoporose (zie rubriek 4.4).

Exacerbatie van tekenen en symptomen van de ziekte

Behandeling met leuproreline-acetaat kan gedurende de eerste paar weken exacerbatie van tekenen en symptomen van de ziekte veroorzaken. Indien aandoeningen, zoals vertebrale metastasen en/of urinewegobstructie of hematurie verergeren, kunnen neurologische problemen, zoals zwakte en/of paresthesie van de onderste ledematen of verergering van urinewegsymptomen ontstaan.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er bestaat geen risico op misbruik van Eligard 22,5 mg en moedwillige overdosering is onwaarschijnlijk. Er zijn geen meldingen van misbruik of het optreden van overdosering met leuproreline-acetaat in de klinische praktijk, maar in geval van buitensporige blootstelling worden observatie en symptomatisch ondersteunende behandeling aangeraden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gonadotropine-releasing hormoon analogen

ATC-code: L02A E02

Leuproreline-acetaat is een synthetisch nonapeptide agonist van het natuurlijk voorkomende gonadotropine-releasing hormoon (LHRH) dat, indien continu gegeven, bij mannen de hypofysaire gonadotropinesecretie remt en de steroidogenese in de testes onderdrukt. Dit effect is reversibel na het staken van de behandeling met het geneesmiddel. Echter, de agonist heeft een grotere potentie dan het natuurlijke hormoon en de tijd tot herstel van testosteronspiegels kan variëren tussen patiënten.

Toediening van leuproreline-acetaat resulteert in een initiële toename van het luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) in het bloed, wat leidt tot een voorbijgaande toename van spiegels van de gonadale steroïden, testosteron en dihydrotestosteron bij mannen. Aanhoudende toediening van leuproreline-acetaat resulteert in verminderde spiegels van LH en FSH. Bij mannen wordt de testosteron vermindert tot beneden het castratieniveau (≤ 50 ng/dl). Deze reductie treedt binnen 3 tot 5 weken na aanvang van de behandeling op. Gemiddelde testosteronspiegels zijn na 6 maanden $10,1 (\pm 0,7)$ ng/dl, dat vergelijkbaar is met spiegels na bilaterale orchidectomie. Alle patiënten in de belangrijkste klinische studie die de volledige dosis van 22,5 mg leuproreline kregen, bereikten het castratieniveau na 5 weken; 99% bereikte dit na dag 28. Bij het overgrote deel van de patiënten werden testosteronspiegels van onder de 20 ng/dl waargenomen. Het klinische voordeel van deze lage spiegels is echter nog niet vastgesteld. PSA spiegels namen gedurende 6 maanden met 98% af.

Lange-termijn studies hebben aangetoond dat bij voortzetting van de behandeling de testosteronconcentratie tot zeven jaar, en waarschijnlijk tot in het oneindige, onder het castratieniveau behouden blijft.

De tumorgrootte is niet direct gemeten in klinische studies, maar er was een indirect voordelige uitwerking op de tumor, zoals aangetoond door de 98% afname van gemiddelde PSA spiegels voor Eligard 22,5 mg.

In een gerandomiseerde klinische fase-3 studie met 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker (voornamelijk T2c-T4 met een paar T1c tot T2b patiënten met pathologische regionale nodale ziekte) waarvan er 483 werden toegewezen tot korte termijn androgeensuppressie (6 maanden) in combinatie met radiotherapie en 487 tot lange termijn behandeling (3 jaar), werd een 'non-inferiority' analyse uitgevoerd om gelijktijdige en adjuvante hormoonbehandeling met een LHRH agonist (triptoreline of gosereline) op korte termijn en lange termijn te vergelijken. De 5-jaar totale mortaliteit was respectievelijk 19,0% en 15,2% in de korte en lange termijn groepen. De waargenomen

Hazard ratio van 1,42 met een bovengrens van het eenzijdige 95,71% BI van 1,79 of tweezijdige 95,71% BI van 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ voor 'non-inferiority') tonen aan dat de combinatie van radiotherapie met 6 maanden androgeen deprivatie therapie inferieure overleving biedt in vergelijking met radiotherapie met 3 jaar androgeen deprivatie therapie. Algehele overleving bij 5 jaar van lange termijn behandeling en korte termijn behandeling laten respectievelijk 84,8% en 81% overleving zien. Algehele kwaliteit van leven met gebruik van QLQ-C30 verschilde niet significant tussen de twee groepen ($P=0,37$). De resultaten worden gedomineerd door de patiënten populatie met lokaal gevorderde tumoren.

Bewijs voor de indicatie van hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker is gebaseerd op gepubliceerde studies met radiotherapie gecombineerd met LHRH analogen, waaronder leuproreline-acetaat. Klinische data van 5 gepubliceerde studies werden geanalyseerd (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, en D'Amico et al., JAMA, 2004), waarbij alle een voordeel toonden voor de combinatie van LHRH analoog met radiotherapie. Duidelijke differentiatie van de respectievelijke studiepopulaties voor de indicaties lokaal gevorderde prostaatkanker en hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker was niet mogelijk in de gepubliceerde studies.

Klinische data laten zien dat radiotherapie gevolgd door 3 jaar van androgeen deprivatie therapie voorkeur heeft boven radiotherapie gevolgd door 6 maanden van androgeen deprivatie therapie. De aanbevolen duur van androgeen deprivatie therapie in medische richtlijnen voor T3-T4 patiënten die radiotherapie ondergaan is 2-3 jaar.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie: Bij patiënten met gevorderde prostaatkanker stijgen de gemiddelde serum leuprorelineconcentraties na de eerste injectie tot 127 ng/ml na 4,6 uur (C_{max}). Na de initiële toename na elke injectie (de plateau fase is van 3 – 84 dagen na iedere dosering) blijven de serumconcentraties relatief constant (0,2 – 2 ng/ml). Er is geen aanwijzing voor accumulatie na herhaald doseren.

Distributie: Het gemiddelde steady-state distributievolume van leuproreline na intraveneuze toediening van een bolusinjectie bij gezonde mannelijke vrijwilligers was 27 liter. *In vitro* binding aan humane plasma-eiwitten varieerde tussen 43% en 49%.

Eliminatie: Bij gezonde mannelijke vrijwilligers had intraveneuze toediening van een bolusinjectie van 1 mg leuproreline-acetaat een gemiddelde systemische klaring van 8,34 l/uur als resultaat, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur, gebaseerd op een twee compartimentenmodel.

Er zijn geen excretiestudies uitgevoerd met Eligard.

Er is geen metabolismestudie uitgevoerd met Eligard.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij preklinische studies met leuproreline-acetaat zijn bij beide geslachten effecten op het voortplantingsstelsel waargenomen. Gezien de farmacologische eigenschappen, werden deze effecten verwacht. Deze effecten bleken reversibel te zijn na discontinuatie van de behandeling en een passende periode van herstel. Leuproreline-acetaat vertoonde geen teratogeniciteit. Embryotoxiciteit/letaliteit werd waargenomen bij konijnen, hetgeen in lijn is met de farmacologische effecten van leuproreline-acetaat op het voortplantingsstelsel.

Carcinogeniciteitsstudies zijn uitgevoerd bij ratten en muizen gedurende 24 maanden. Bij ratten is een dosisgerelateerde toename van hypofyse-apoplexie waargenomen na subcutane toediening van doses van 0,6 tot 4 mg/kg/dag. Een gelijksoortig effect is niet waargenomen bij muizen.

Leuproreline-acetaat en gerelateerd 1-maands product Eligard 7,5 mg waren niet mutageen in een reeks van *in vitro* en *in vivo* onderzoeken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplosmiddel (Spuut A): - Poly-(DL-lactide-co-glycolide) (75:25)
- N-Methylpyrrolidon

Poeder (Spuut B): Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het leuproreline in Spuit B dient enkel te worden gemengd met het oplosmiddel in Spuit A en mag niet worden gemengd 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.

Na de eerste opening van de tray pack (voorgevormde verpakking) dient het poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie direct te worden gereconstitueerd en te worden toegediend aan de patiënt.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast bij 2°C - 8°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Dit product dient op kamertemperatuur te zijn 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

Twee voorgevulde spuiten, waarvan één cyclische olefinecopolymeer spuit het poeder bevat (Spuut B) en één polypropyleen spuit het oplosmiddel (Spuut A). Beide spuiten vormen samen een mengsysteem.

Spuut A heeft een zuigertopje van thermoplastisch rubber en is voorzien van een polyethyleen of polypropyleen Luer-Lock dopje. Het dopje en de twee zuigertopjes van Spuit B zijn gemaakt van chlorobutylrubber.

De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

- Verpakking met een set bestaande uit twee thermogevormde tray packs in een kartonnen doosje. Eén tray pack bevat een voorgevulde polypropyleen Spuit A, een grote zuigerstaaf en een vochtabsorberend zakje. De andere tray pack bevat één voorgevulde cyclische olefinecopolymeer Spuit B, een 20-Gauge steriele naald en een silicone-vochtabsorberend zakje.

- Verpakking met 2 sets van 2 spuiten (1 x Spuit A; 1 x Spuit B).

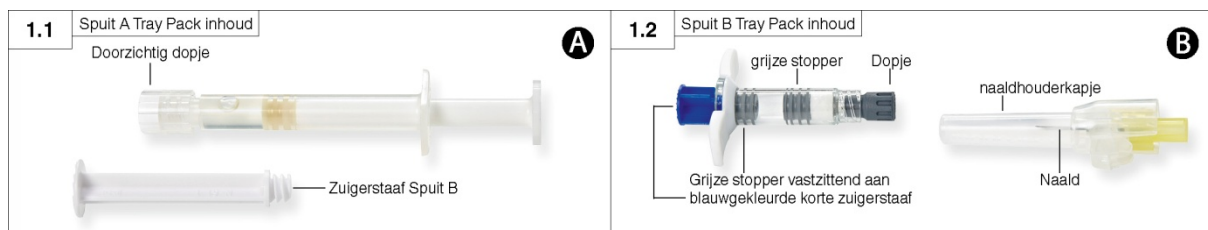
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

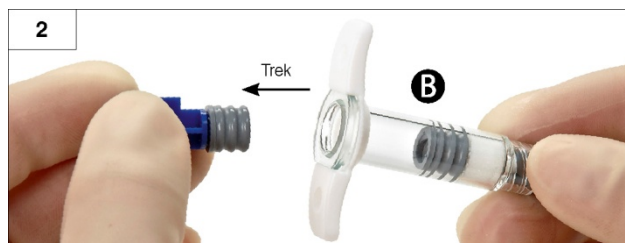
Laat het product op kamertemperatuur komen door het ongeveer 30 minuten voor gebruik uit de koelkast te halen.

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

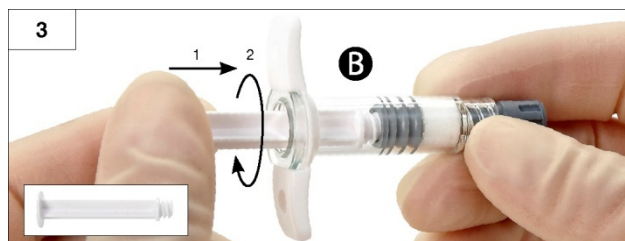
Stap 1: Open de beide tray packs (scheur de folie open vanuit de hoek waar zich een bobbeltje bevindt) en leg de inhoud op een schone ondergrond (2 tray packs met Spuit A (Afbeelding 1.1) en Spuit B (Afbeelding 1.2)). Gooi de vochtabsorberende zakjes weg.



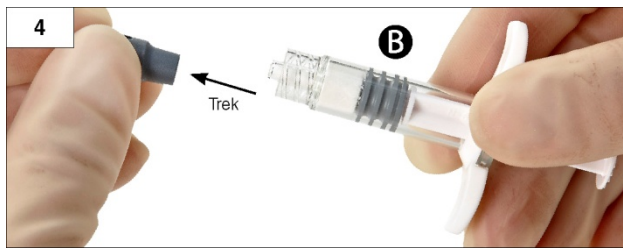
Stap 2: Trek (niet losschroeven) de blauwgekleurde korte zuigerstaaf met de eraan vastzittende grijze stopper uit Spuit B en gooi deze weg (Afbeelding 2). **Probeer het product niet te mengen met twee stoppers.**



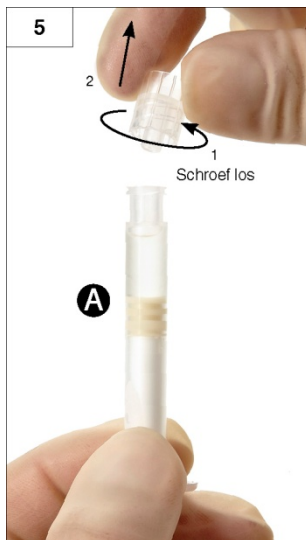
Stap 3: Schroef voorzichtig de witte zuigerstaaf voor Spuit B aan de achtergebleven grijze stopper in Spuit B (Afbeelding 3).



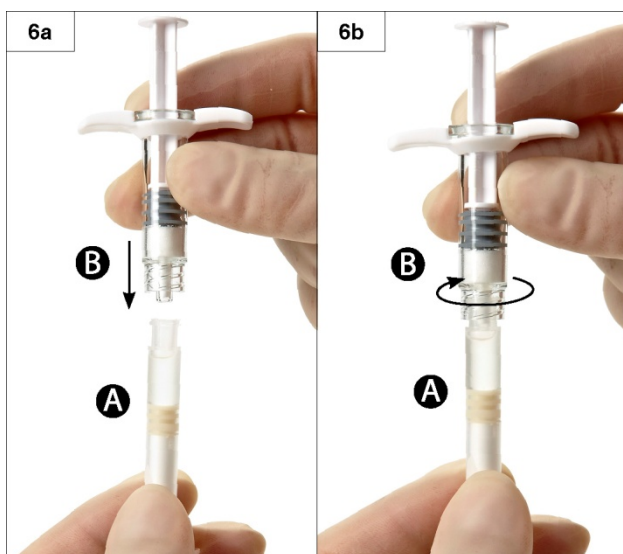
Stap 4: Verwijder het grijze rubberen dopje van Spuit B en leg de Spuit neer (Afbeelding 4).



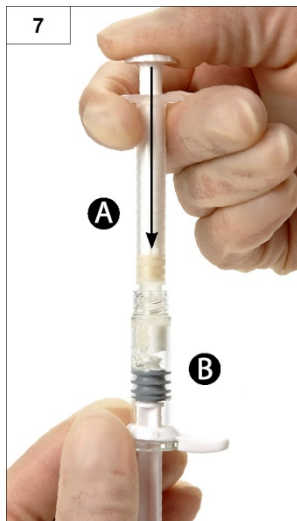
Stap 5: Houd Spuit A in een verticale positie zodat er geen vloeistof uit kan lekken en schroef het doorzichtige dopje van Spuit A los (Afbeelding 5).



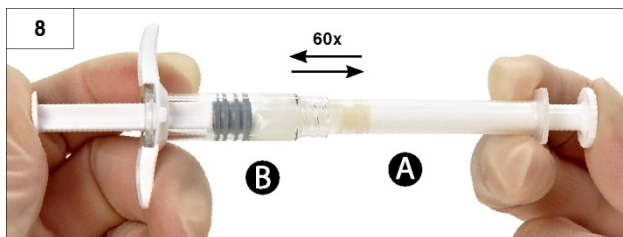
Stap 6: Verbind beide spuiten door deze in elkaar te drukken en Spuit B in Spuit A te draaien tot ze vast zitten (Afbeelding 6a en 6b). **Niet te vast draaien.**



Stap 7: Draai de aaneengesloten spuiten om en blijf ze in een verticale positie houden met Spuit B aan de onderkant terwijl u de vloeibare inhoud van Spuit A injecteert in Spuit B die het poeder (leuproreline-acetaat) bevat (Afbeelding 7).



Stap 8: Meng het product grondig door in horizontale positie voorzichtig de inhoud van de beide spuiten heen en weer te duwen (60 keer in totaal, wat ongeveer 60 seconden duurt) om een homogene, viskeuze oplossing te verkrijgen (Afbeelding 8). Buig het naaldensysteem niet (dit kan namelijk lekkage veroorzaken aangezien u de spuiten gedeeltelijk los kunt draaien).

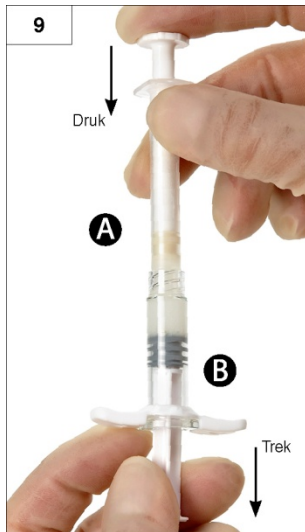


Wanneer er grondig gemengd is zal er een viskeuze oplossing ontstaan met een kleur variërend van kleurloos tot wit tot lichtgeel (met mogelijk verschillende tinten wit tot lichtgeel).

Belangrijk: na het mengen direct doorgaan met de volgende stap aangezien de viscositeit van het product toeneemt met de tijd. Bewaar het gemengde product niet in de koelkast.

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

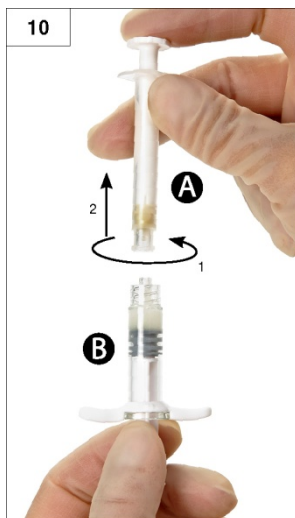
Stap 9: Houd de spuiten verticaal met Spuit B onder. De spuiten moeten stevig aan elkaar vast blijven zitten. Zuig het gemengde product volledig op in Spuit B (korte, brede spuit) door de zuiger van Spuit A naar beneden te drukken en de zuiger van Spuit B iets terug te trekken (Afbeelding 9).



Stap 10: Koppel Spuit A los, terwijl stevig druk wordt gehouden op de zuiger van Spuit A (Afbeelding 10). Zorg ervoor dat er geen vloeistof lekt, omdat de naald dan niet goed te bevestigen zal zijn.

Let op: er kunnen grotere of meerdere kleine luchtbelletjes in de oplossing aanwezig zijn – dit is aanvaardbaar.

Probeer op dit moment niet de luchtbelletjes uit Spuit B te verwijderen omdat het product hierdoor verloren kan gaan!



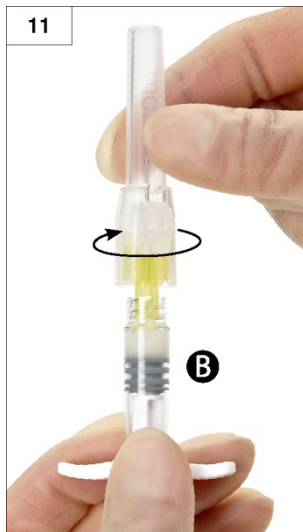
Stap 11:

- Houd Spuit B rechtop en houd de witte zuiger tegen om verlies van het product te voorkomen.
- Open de verpakking van de veiligheidsnaald door het papieren label te verwijderen, en haal de veiligheidsnaald eruit. Bevestig de veiligheidsnaald op Spuit B door de spuit vast te houden en de naald voorzichtig ongeveer driekwart slag met de klok mee te draaien tot de naald vastzit (Afbeelding 11).

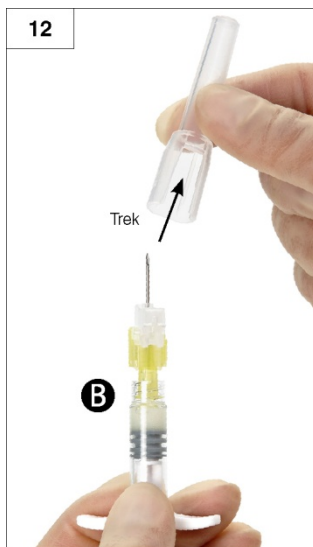
Niet te vast draaien aangezien hierdoor de hub van de naald kan barsten, resulterend in lekkage van het product tijdens het injecteren.

Indien de hub van de naald 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 hub van de naaldbeschadigd is, moet ter vervanging een volledig nieuw product worden gebruikt.



Stap 12: Alvorens de toediening dient het naaldhouderkapje te worden verwijderd (Afbeelding 12).
Belangrijk: gebruik de veiligheidsnaald-vergrendeling niet vóór de toediening.

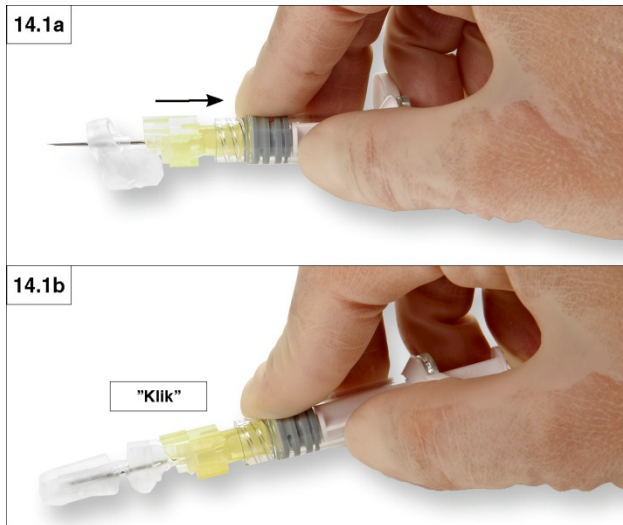


Stap 13: Voor de toediening dienen grote luchtballen uit Spuit B te worden verwijderd. Dien het product subcutaan toe. Zorg ervoor dat de totale hoeveelheid van het product in Spuit B wordt geïnjecteerd.

Stap 14: Na injecteren dient het veiligheidsschild vergrendeld te worden door middel van één van de volgende methodes:

1. Vergrendeling op een vlakke ondergrond.

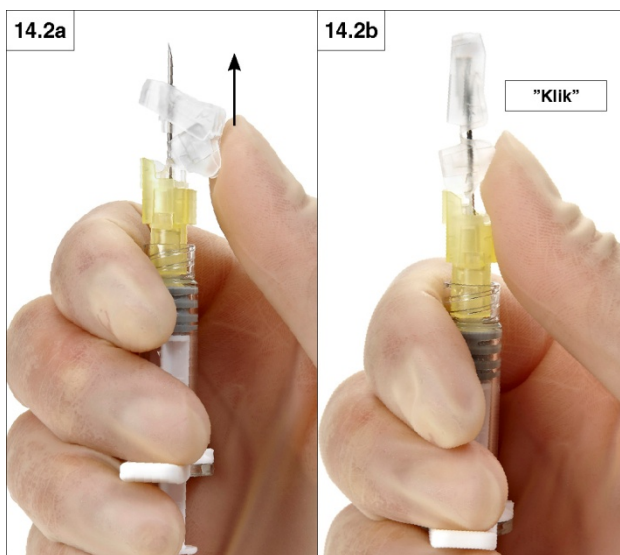
Druk het veiligheidsschild, met de hendelzijde naar beneden gericht, op een vlakke ondergrond (Afbeelding 14.1 a en b) over de naald heen en vergrendel het schild. Controleer de vergrendeling door middel van een hoorbare en voelbare “klik”. De vergrendeling zal de naaldpunt volledig bedekken (afbeelding 14.1b).



2. Vergrendeling met de duim.

Plaats uw duim op de hendel en schuif het veiligheidsschild in de richting van de naaldpunt (afbeelding 14.2 a en b) over de naald heen en vergrendel het schild.

Controleer de vergrendeling door middel van een hoorbare en voelbare "klik". De vergrendeling zal de naaldpunt volledig bedekken (afbeelding 14.2b).



Stap 15: Zodra het veiligheidsschild is vergrendeld dienen de naald en spuit onmiddellijk te worden weggegooid in een goedgekeurde naaldencontainer.

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

Astellas Pharma B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden

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

RVG 31669

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2005
Datum van laatste verlenging: 20 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.8: 16 juli 2018