

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DEPO-ELIGARD 45 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 45 mg d'acétate de leuproréline, équivalant à 41,7 mg de leuproréline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre (seringue B) :

Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé.

Solvant (seringue A) :

Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DEPO-ELIGARD 45 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes

DEPO-ELIGARD 45 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement.

DEPO-ELIGARD 45 mg est administré tous les six mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant six mois.

En règle générale, le traitement du cancer de la prostate avancée par DEPO-ELIGARD 45 mg impose un traitement à long terme, lequel ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration.

DEPO-ELIGARD 45 mg peut être utilisé comme traitement néoadjuvant ou adjuvant en combinaison avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à risque élevé et localement avancé.

La réponse à DEPO-ELIGARD 45 mg doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et en mesurant les taux sériques de PSA (antigène prostatique spécifique). Les études cliniques ont montré que la testostéronémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en l'espace de 3 - 4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale.

Une fois atteints, ces taux de castration se maintenaient aussi longtemps que le traitement était poursuivi (< 1.0 % d'augmentation de la testostéronémie). Si la réponse d'un patient se révèle sous-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Étant donné qu'un manque d'efficacité peut résulter d'une préparation, reconstitution ou administration incorrecte du produit, les taux de testostérone doivent être évalués si des erreurs de manipulation sont suspectées ou avérées (voir rubrique 4.4).

Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, qui n'ont pas été castrés par chirurgie et qui sont traités par un agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et qui sont éligibles pour un traitement par inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes ou par inhibiteurs des récepteurs des androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH peut être poursuivi.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de DEPO-ELIGARD 45 mg chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies (voir également rubrique 4.3).

Populations spécifiques de patients

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale.

Mode d'administration

Depo-Eligard 45 mg doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par des professionnels de la santé habitués à ces procédures. Les instructions de reconstitution et d'administration doivent être strictement respectées (voir rubrique 4.4 et 6.6). Ne pas administrer le produit s'il n'a pas été préparé correctement.

Le contenu de deux seringues stériles préremplies doit être mélangé juste avant l'administration de DEPO-ELIGARD 45 mg en injection sous-cutanée.

Au vu des données recueillies dans les expérimentations animales, l'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être absolument évitée.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie sous-cutanée, il faut modifier périodiquement le site d'injection.

4.3 Contre-indications

DEPO-ELIGARD 45 mg est contre-indiqué chez les femmes et les patients pédiatriques.

Hypersensibilité à l'acétate de leuproréline, aux autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients orchidectomisés (comme avec d'autres agonistes de la GnRH, DEPO-ELIGARD 45 mg n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie en cas de castration chirurgicale).

Comme traitement unique d'un cancer de la prostate chez les patients souffrant d'une compression médullaire ou de métastases spinales (voir également rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Reconstitution correcte :

Des cas d'erreur de manipulation pouvant se produire à n'importe quelle étape du processus de préparation et pouvant conduire à un manque d'efficacité ont été rapportés. Les instructions de reconstitution et d'administration doivent être strictement respectées (voir la rubrique 6.6). En cas d'erreur de manipulation suspectée ou avérée, le patient doit faire l'objet d'une surveillance adéquate (voir la rubrique 4.2).

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par DEPO-ELIGARD 45 mg.

Maladies cardiovasculaires: Un risque accru de développer un infarctus du myocarde, une mort subite d'origine cardiaque et un accident vasculaire cérébral ont été rapportés en association avec l'utilisation d'agonistes de la GnRH chez les hommes. Le risque semble faible sur base des rapports odds ratios, et doit être évalué avec soin avec les facteurs de risque cardiovasculaires pour déterminer un traitement pour les patients atteints de cancer de la prostate. Les patients recevant des agonistes de la GnRH doivent être surveillés pour des signes et symptômes évoquant le développement de maladies cardiovasculaires et être pris en charge conformément à la pratique clinique actuelle.

Poussée transitoire des taux de testostérone : L'acétate de leuproréline, comme les autres agonistes de la GnRH, entraîne une élévation transitoire des concentrations sériques de testostérone, de dihydrotestostérone et des phosphatases acides pendant la première semaine de traitement. Les patients peuvent présenter une aggravation des symptômes ou voir apparaître de nouveaux symptômes tels que douleurs osseuses, neuropathie, hématurie, obstruction urétérale ou vésicale (voir rubrique 4.8). Ces symptômes s'estompent généralement lors de la poursuite du traitement.

L'administration supplémentaire d'un anti-androgène approprié doit être envisagée : commencer 3 jours avant l'instauration du traitement par leuproréline et continuer pendant les deux ou trois premières semaines du traitement. Ce traitement préviendrait les effets de l'élévation initiale de la testostérone sérique.

Après castration chirurgicale, DEPO-ELIGARD 45 mg n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie chez les sujets masculins.

Densité osseuse : Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes ayant subi une orchidectomie ou ayant été traités par un agoniste de la GnRH (voir rubrique 4.8).

Le traitement anti-androgène augmente de manière significative le risque de fracture secondaire à une ostéoporose. Il n'existe qu'un nombre limité de données sur la question. Des fractures secondaires à une ostéoporose ont été observées chez 5 % des patients après 22 mois de traitement pharmacologique androgénosuppresseur et chez 4 % des patients après 5 à 10 années de traitement. Le risque de fracture secondaire à une ostéoporose est généralement plus élevé que le risque de fracture pathologique. En dehors d'un déficit prolongé en testostérone, un âge avancé, le tabagisme, la consommation de boissons alcoolisées, l'obésité et le manque d'exercice physique peuvent aussi avoir une influence sur le développement de l'ostéoporose.

Apoplexie hypophysaire: Des cas rares d'apoplexie hypophysaire (un syndrome clinique secondaire à un infarctus de la glande hypophysaire) ont été signalés après l'administration d'agonistes de la GnRH dans le cadre des études de pharmacovigilance. La plupart se sont produits dans les 2 semaines après l'administration de la première dose, quelques-uns dans l'heure qui a suivi. L'apoplexie hypophysaire s'est traduite par des céphalées soudaines, des vomissements, des modifications visuelles, une

ophtalmoplégie, une altération de l'état mental et quelquefois un collapsus cardiovasculaire. Ces cas nécessitent une attention médicale immédiate.

Modifications métaboliques: une hyperglycémie et un risque accru de développer un diabète ont été rapportés chez les hommes traités par des agonistes de la GnRH. L'hyperglycémie peut représenter le développement du diabète sucré ou la détérioration du contrôle glycémique chez les patients diabétiques. Surveiller périodiquement la glycémie et / ou l'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients traités par un agoniste de la GnRH et gérer avec la pratique courante pour le traitement de l'hyperglycémie ou le diabète. Les modifications métaboliques liées aux agonistes de la GnRH peuvent également inclure la stéatose hépatique.

Convulsions: des rapports post-marketing signalent des crises convulsives chez des patients sous acétate de leuproréline avec ou sans antécédents de facteurs prédisposants. Ces convulsions doivent être prises en charge selon la pratique clinique actuelle.

Hypertension intracrânienne idiopathique: Des cas d'hypertension intracrânienne idiopathique (méningite séreuse) ont été rapportés chez des patients recevant de la leuproréline. Les patients doivent être avertis de la possibilité de signes et symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment des céphalées sévères ou récurrentes, de troubles visuels et d'acouphènes. En présence d'une hypertension intracrânienne idiopathique, l'interruption du traitement par leuproréline doit être envisagée.

Réactions indésirables cutanées sévères : Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en association avec le traitement par leuproréline. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement en cas de réactions cutanées graves. En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par leuproréline doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant).

Autres événements: Des cas d'obstruction urétérale et de compression médullaire, susceptibles d'entraîner une paralysie avec ou sans complications fatales, ont été signalés avec les agonistes de la GnRH. L'apparition d'une compression médullaire ou d'une insuffisance rénale impose l'instauration d'un traitement standard de ces complications.

Les patients qui présentent des métastases vertébrales et/ou cérébrales ou une obstruction des voies urinaires devront être étroitement surveillés pendant les premières semaines de traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec DEPO-ELIGARD 45 mg. Aucune interaction de l'acétate de leuproréline avec d'autres médicaments n'a été signalée.

Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de DEPO-ELIGARD 45 mg avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet puisque DEPO-ELIGARD 45 mg est contre-indiqué chez les femmes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de DEPO-ELIGARD 45 mg sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Fatigue, vertiges et troubles visuels peuvent entraîner une limitation de l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ces effets peuvent être dus au traitement ou être causés par la maladie sous-jacente.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés avec DEPO-ELIGARD 45 mg sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de la leuproréline, à savoir élévations et diminutions de certaines concentrations hormonales. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur, les nausées, malaise et la fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au site d'injection. Des bouffées de chaleur légères ou modérées se produisent chez quelque 58 % des patients.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les événements indésirables suivants ont été rapportés pendant les essais cliniques menés avec DEPO-ELIGARD chez des patients atteints d'un carcinome prostatique avancé. Les événements indésirables sont classés selon les fréquences suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) et très rare ($< 1/10,000$), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Infections et infestations fréquent peu fréquent	nasopharyngite infection urinaire, infection cutanée locale
Troubles du métabolisme et de la nutrition peu fréquent	aggravation d'un diabète
Affections psychiatriques peu fréquent	rêves anormaux, dépression, baisse de la libido
Affections du système nerveux peu fréquent rare fréquence indéterminée	vertiges, céphalées, insomnie, trouble du goût, trouble de l'odorat, hypoesthésie, sensation de vertiges mouvements involontaires anormaux hypertension intracrânienne idiopathique (méningite séreuse) (voir rubrique 4.4)
Affections cardiaques fréquence indéterminée	allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires très fréquent peu fréquent rare	bouffées de chaleur hypertension, hypotension syncope, collapsus
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales peu fréquent fréquence indéterminée	rhinorrhée, dyspnée pneumopathie interstitielle
Affections gastro-intestinales fréquent peu fréquent rare	nausées, diarrhée, gastro-entérite/colite constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements flatulence, éructation
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés très fréquent fréquent peu fréquent	ecchymoses, érythème prurit, sudation nocturne moiteur, hyperhidrose

Tableau 1 : Effets indésirables dans les études cliniques menées avec Depo-Eligard	
rare fréquence indéterminée	alopécie, éruption cutanée syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) /nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir rubrique 4.4), éruption cutanée toxique, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques fréquent peu fréquent	arthralgie, douleur aux membres, myalgie, raideur, faiblesse dorsalgie, crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires fréquent peu fréquent	mictions rares, difficultés de miction, dysurie, nycturie, oligurie spasmes de la vessie, hématurie, augmentation de la fréquence urinaire, rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein fréquent peu fréquent rare	sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur dans les testicules, stérilité, hypertrophie mammaire, dysérection, microcaulie gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires douleur mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration très fréquent fréquent peu fréquent rare très rare	fatigue, brûlure au site d'injection, paresthésie au site d'injection Malaise, douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, sensation urticante au site d'injection, prurit au site d'injection, induration au site d'injection, léthargie, douleur, pyrexie ulcération au site d'injection nécrose au site d'injection
Affections hématologiques et du système lymphatique fréquent	modifications hématologiques, anémie
Investigations fréquent peu fréquent	augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, augmentation du temps de coagulation augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids

D'autres événements indésirables qui ont été rapportés en général avec le traitement par l'acétate de leuproréline incluent œdème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, faiblesse musculaire, changement dans la sensation de la peau, frissons, éruption cutanée, amnésie et troubles visuels. Une atrophie musculaire a été observée lors de l'utilisation à long terme de produits de cette classe. De rares cas d'apoplexie hypophysaire secondaire à un infarctus ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH de courte et de longue durée d'action. Des cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été rapportés rarement. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées.

Des convulsions ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH (voir rubrique 4.4).

Les événements indésirables locaux rapportés après injection de DEPO-ELIGARD sont semblables à ceux associés aux produits similaires injectés par voie sous-cutanée.

Généralement, ces événements indésirables localisés consécutifs à l'injection sous-cutanée sont légers et décrits comme étant de courte durée.

Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH.

Modifications de la densité osseuse

Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes qui ont subi une orchidectomie ou qui ont été traités par des analogues de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par leuproréline révèle des signes croissants d'ostéoporose. Pour obtenir plus d'informations sur l'augmentation du risque de fracture secondaire à une ostéoporose, voir rubrique 4.4.

Exacerbation des signes et des symptômes de la maladie

Le traitement par leuproréline peut entraîner une exacerbation des signes et des symptômes de la maladie pendant les premières semaines de traitement. Une aggravation d'affections telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou paresthésie des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

DEPO-ELIGARD 45 mg ne présente pas de risque d'usage abusif et les surdoses volontaires sont peu probables. Aucun cas d'abus ou de surdose n'a été rapporté dans la pratique clinique avec l'acétate de leuproréline, mais en cas d'exposition excessive, une mise en observation et un traitement de soutien symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : analogue de la gonadolibérine

Code ATC : L02A E02

L'acétate de leuproréline est un nonapeptide de synthèse, agoniste de l'hormone naturelle gonadolibérine (GnRH) qui, en cas d'administration continue, entraîne une inhibition de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et une suppression de la synthèse des stéroïdes testiculaires chez l'homme. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement médicamenteux. Toutefois, l'agoniste présente une puissance supérieure à celle de l'hormone naturelle et le délai de rétablissement des niveaux de testostérone peut varier selon les patients.

L'administration d'acétate de leuproréline entraîne une élévation initiale des taux circulants d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), responsable d'une augmentation transitoire des concentrations de stéroïdes, de testostérone et de dihydrotestostérone d'origine gonadique chez l'homme. L'administration continue d'acétate de leuproréline entraîne une diminution des taux de LH et de FSH. Chez l'homme, la testostérone diminue en-dessous du seuil de castration (≤ 50 ng/dl). Ces diminutions se produisent trois à quatre semaines après l'instauration du traitement. Les taux moyens de testostérone à six mois sont de $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl, ce qui est comparable aux taux observés après orchidectomie bilatérale. Tous les patients sauf 1, qui ont reçu une dose complète de 45 mg de leuproréline dans l'étude clinique pivot, ont atteint les taux de castration après 4 semaines. Chez l'immense majorité des patients, les taux de testostérone se situaient en-dessous de 20 ng/dl. Le bénéfice réel de ces taux faibles n'a toutefois pas été établi. Les taux de PSA ont diminué de 97 % en l'espace de six mois.

Les études à long terme ont montré que la poursuite du traitement maintenait la testostérone à des valeurs inférieures aux taux de castration pendant une période allant jusqu'à sept ans, et vraisemblablement indéfiniment.

La taille de la tumeur n'a pas été directement mesurée pendant le programme d'essais cliniques, mais on a indirectement constaté une réponse tumorale bénéfique, objectivée par la réduction de 97 % de la PSA moyenne lors du traitement par DEPO-ELIGARD 45 mg.

Dans un essai clinique randomisé de phase III incluant 970 patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé (principalement au stade T2c-T4 avec certains patients au stade T1c à T2b présentant une atteinte ganglionnaire régionale pathologique) dont 483 ont été désignés pour recevoir un traitement androgénosuppresseur à court terme (6 mois) en combinaison avec une radiothérapie et 487 un traitement androgénosuppresseur à long terme (3 ans), une analyse de non-infériorité a comparé l'hormonothérapie concomitante et adjuvante par un agoniste de la GnRH à court terme jusqu'à long terme (triptoréline ou goséréline). La mortalité globale à 5 ans était de 19,0% et 15,2% respectivement dans les groupes à court et à long terme. Le rapport de risque observé de 1,42 avec un IC unilatéral supérieur à 95,71% de 1,79 ou un IC bilatéral à 95,71% de 1,09; 1.85 ($p = 0,65$ pour la non-infériorité), démontre que la radiothérapie combinée à 6 mois de traitement androgénosuppresseur entraîne une survie moindre que la radiothérapie combinée à 3 ans de traitement androgénosuppresseur. La survie globale à 5 ans après un traitement à long terme et à court terme montre une survie de respectivement 84,8% et 81,0%. La qualité de vie globale évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($P = 0,37$). Les résultats sont dominés par la population de patients atteints de tumeurs localement avancées.

Les données relatives à l'indication de cancer de la prostate localisé à risque élevé reposent sur des études publiées de radiothérapie combinée à des analogues de la GnRH, y compris l'acétate de leuproréline. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 et D'Amico et al., JAMA, 2004) ; toutes mettent en évidence un bénéfice de la combinaison de l'analogue de la GnRH avec la radiothérapie. Une distinction claire des populations d'étude respectives pour les indications de cancer de la prostate localement avancé et cancer de la prostate localisé à risque élevé n'a pas pu être faite dans les études publiées.

Les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie de 3 ans de traitement androgénosuppresseur est préférable à la radiothérapie suivie de 6 mois de traitement androgénosuppresseur.

La durée de traitement androgénosuppresseur recommandée dans les directives médicales pour les patients au stade T3-T4 recevant une radiothérapie est de 2-3 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : Chez les patients atteints d'un carcinome prostatique avancé, les concentrations sériques moyennes de leuproréline atteintes après l'injection initiale augmentent jusqu'à 82 ng/ml après 4,4 heures

(Cmax). L'augmentation initiale après chaque injection (la phase d'équilibre est atteinte entre 3 et 168 jours après chaque dose) est suivie d'une phase pendant laquelle les concentrations sériques restent relativement constantes (0,2 – 2 ng/ml). Il n'existe aucun élément indiquant une accumulation du produit après administration répétée.

Distribution : Le volume moyen de distribution de la leuproréline à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse en bolus à des volontaires sains de sexe masculin était de 27 litres. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques humaines était comprise entre 43 % et 49 %.

Élimination : Chez les volontaires sains de sexe masculin, l'administration intraveineuse en bolus de 1 mg d'acétate de leuproréline a entraîné une clairance systémique moyenne de 8,34 l/h, une demi-vie d'élimination terminale d'environ 3 heures selon un modèle à deux compartiments.

Aucune étude d'excrétion n'a été réalisée avec DEPO-ELIGARD 45 mg.

Aucune étude de métabolisme n'a été réalisée avec DEPO-ELIGARD 45 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les deux sexes, les études précliniques menées avec l'acétate de leuproréline ont montré des effets sur le système de reproduction, lesquels étaient prévisibles compte tenu des propriétés pharmacologiques connues du produit. Ces effets se sont avérés réversibles après l'arrêt du traitement et au terme d'une période de régénération adéquate. L'acétate de leuproréline n'a pas révélé d'effet tératogène. Une embryotoxicité ainsi qu'une mortalité ont été observées chez les lapins, conformément aux effets pharmacologiques de l'acétate de leuproréline sur le système de reproduction.

Des études de cancérogenèse ont été réalisées chez le rat et la souris pendant une période de 24 mois. Chez le rat, une augmentation dose-dépendante de l'apoplexie hypophysaire a été observée après l'administration sous-cutanée de doses de 0,6 à 4 mg/kg/jour. Aucun effet de ce type n'a été observé chez la souris.

L'acétate de leuproréline et DEPO-ELIGARD 7,5 mg en administration mensuelle n'ont révélé aucun effet mutagène dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solvant (seringue A) : acide poly(D, L-lactique co-glycolique) (85:15)
N-méthyl-2-pyrrolidone

Poudre (seringue B) : Aucun

6.2 Incompatibilités

La leuproréline présente dans la seringue B ne peut être mélangée qu'avec le solvant de la seringue A et pas avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Une fois que le produit a été sorti du réfrigérateur, il peut être conservé dans l'emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant 4 semaines maximum.

Après l'ouverture du plateau, la poudre et le solvant pour solution injectable doivent être immédiatement reconstitués et administrés au patient.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement car la viscosité de la solution augmente progressivement.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C) dans l'emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.

Ce produit doit être à température ambiante avant l'injection. Le sortir du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation. Une fois sorti du réfrigérateur, le produit peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 4 semaines maximum.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un système de seringues préconnectées composé de :

- une seringue préremplie en copolymère d'oléfine cyclique contenant de la poudre (seringue B)
- une seringue préremplie en polypropylène contenant du solvant (seringue A)
- un connecteur avec bouton de verrouillage pour les seringues A et B.

La seringue A possède un embout de piston en élastomère thermoplastique. L'embout de piston de la seringue B est en élastomère chlorobutyle.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- Un kit comportant un plateau thermoformé et une aiguille stérile de calibre 18 dans une boîte en carton. Le plateau contient un système de seringues préconnectées et un sachet dessiccatif.
- Un paquet contenant des kits de 2 systèmes de seringues préconnectées

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Laisser le produit se réchauffer à température ambiante en le sortant du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation.

Préparer d'abord le patient à recevoir l'injection. Passer ensuite à la préparation du produit en suivant les instructions ci-dessous. En cas de préparation inadéquate du produit, ce dernier ne doit pas être administré, puisqu'un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit.

Étape 1

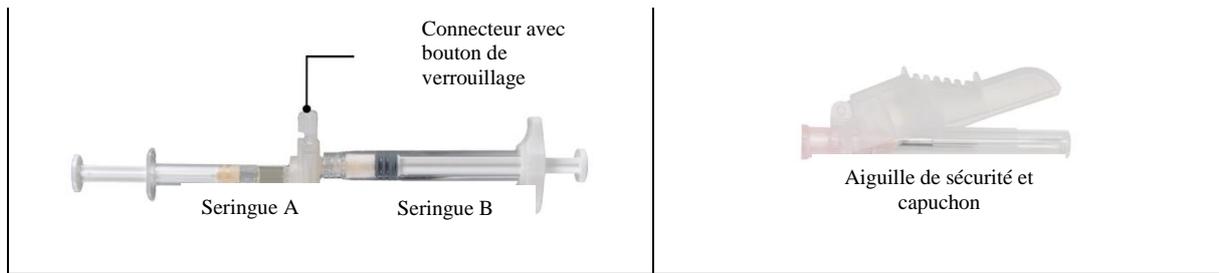
Sur un champ propre, ouvrir le plateau en déchirant la feuille par les coins et vider le contenu. Jeter le sachet dessiccatif. Retirer le système de seringues préconnectées (Figure 1.1) du plateau. Ouvrir l'emballage de l'aiguille de sécurité (Figure 1.2) en décollant la languette de papier. Remarque : la seringue A et la seringue B ne doivent pas encore être alignées.

Figure 1.1

Contenu du plateau : système de seringues préconnectées

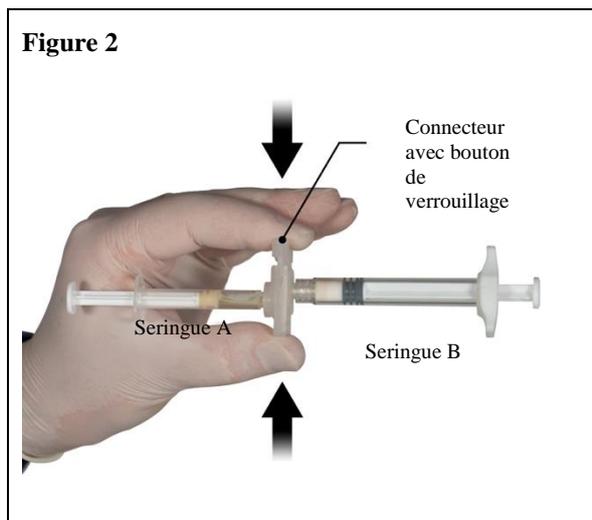
Figure 1.2

Sous le plateau : aiguille de sécurité et capuchon



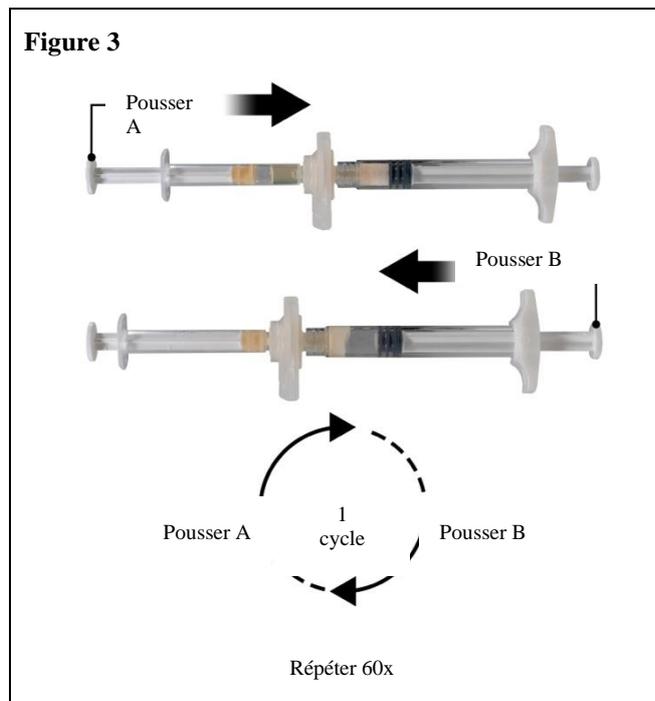
Étape 2

Saisir le bouton de verrouillage du connecteur avec votre doigt et votre pouce et appuyer (Figure 2) jusqu'à ce que vous entendiez un claquement. Les deux seringues seront alignées. Aucune orientation particulière du système de seringues n'est nécessaire pour activer le connecteur. Ne pas plier le dispositif de la seringue (cela pourrait entraîner une fuite suite à un dévissage partiel des seringues).



Étape 3

En tenant les seringues en position horizontale, transférer le contenu liquide de la seringue A dans la poudre d'acétate de leuproréline contenue dans la seringue B. Mélanger soigneusement le produit pendant 60 cycles en poussant doucement le contenu des deux seringues d'avant en arrière entre les deux seringues (un cycle correspond à une poussée du piston de la seringue A et une poussée du piston de la seringue B) en position horizontale pour obtenir une solution homogène et visqueuse (Figure 3). Ne pas plier le système de seringues (notez que cela peut provoquer des fuites, car vous risquez de dévisser partiellement les seringues).



Lorsqu'elle est bien mélangée, la solution visqueuse devient incolore à blanche ou jaune pâle (pouvant inclure des nuances de blanc à jaune pâle).

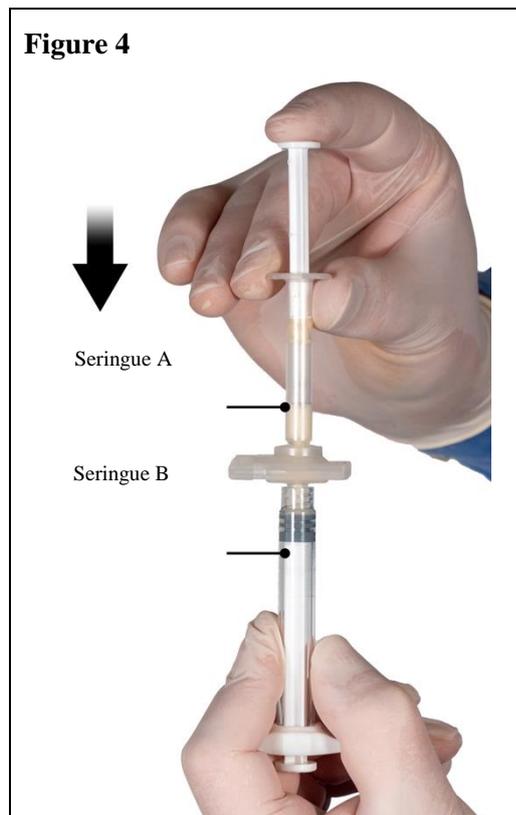
Important : Après le mélange, passer immédiatement à l'étape suivante car la viscosité du produit augmente progressivement. Ne pas mettre le produit mélangé au réfrigérateur.

Remarque : Le produit doit être mélangé selon la description faite ; le fait de secouer le produit N'ENTRAÎNERA PAS un mélange adéquat du produit.

Étape 4

Après le mélange, tenir les seringues en position verticale avec la seringue B sur sa base. Les seringues doivent rester reliées. Transférer tout le produit dans la seringue B (seringue large) en enfonçant le piston de la seringue A et en retirant légèrement le piston de la seringue B (figure 4).

Figure 4

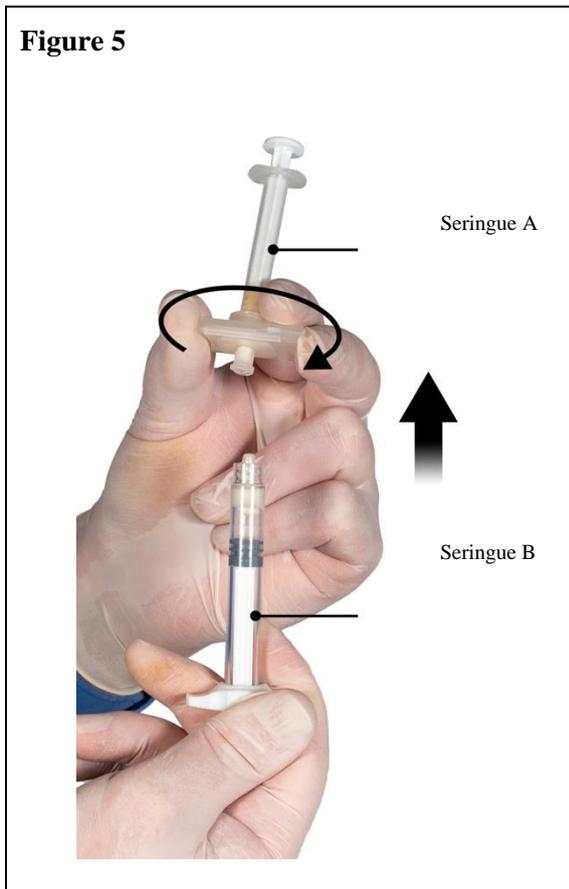


Étape 5

Tout en vous assurant que le piston de la seringue A est complètement enfoncé, tenez le connecteur et dévissez-le de la seringue B. La seringue A restera attachée au connecteur (Figure 5). Aucune goutte de produit ne peut s'écouler, sinon l'aiguille ne restera pas en place lorsqu'elle est fixée.

Remarque : Il peut rester une grande bulle ou quelques petites bulles d'air dans la préparation – ce qui est acceptable. **Ne pas éliminer les bulles d'air de la seringue B à ce stade, cela pourrait entraîner une perte de produit !**

Figure 5



Étape 6

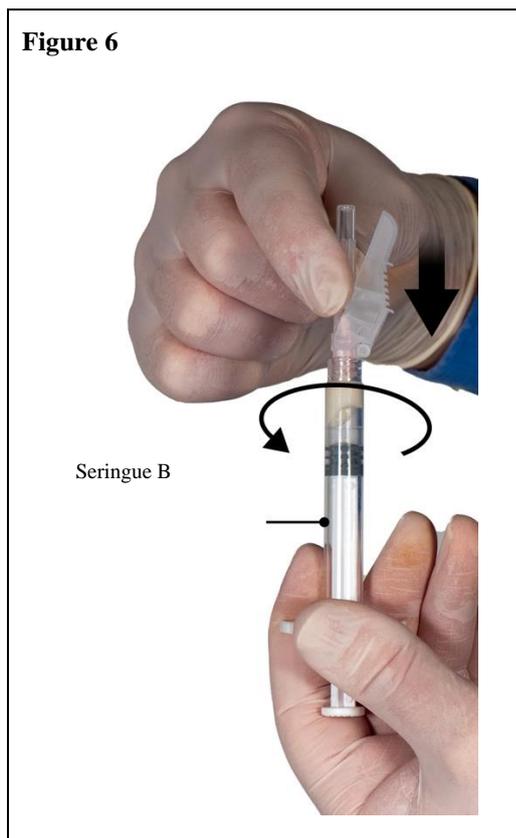
- Maintenir la seringue B en position verticale et retenir le piston blanc afin d'éviter toute perte du produit.
- Fixer l'aiguille de sécurité à la seringue B en maintenant la seringue et en tournant délicatement l'aiguille d'environ trois quarts de tour dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit immobilisée (figure 6).

Ne pas forcer car ceci peut fissurer l'embase de l'aiguille, entraînant une fuite du produit durant l'injection. Vous risquez également d'endommager le dispositif de sécurité si vous vissez l'aiguille avec trop de force

Si l'embase de l'aiguille se fissure, semble endommagée ou présente la moindre fuite, le produit ne doit pas être utilisé. L'aiguille endommagée ne doit pas être substituée/remplacée et le produit ne doit pas être injecté. La totalité du produit doit être éliminée en toute sécurité.

Si l'embase de l'aiguille est endommagée, un nouveau produit doit être utilisé en remplacement.

Figure 6

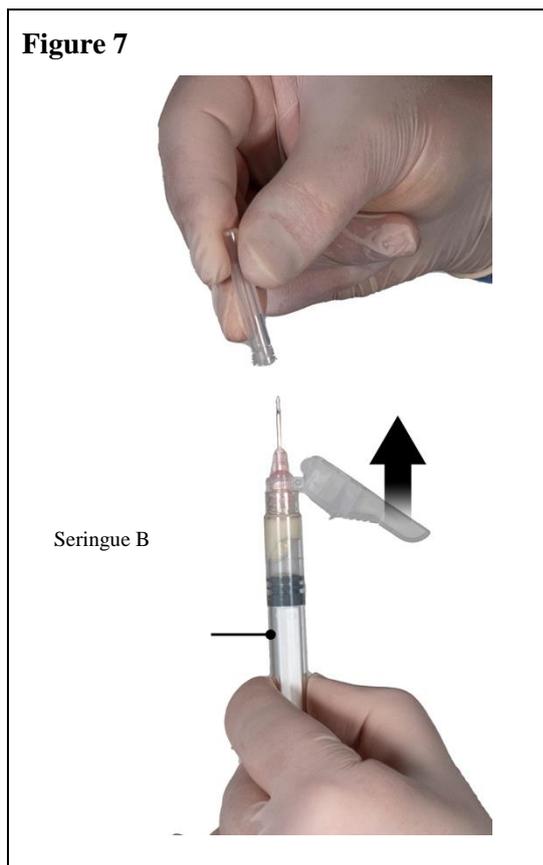


Étape 7

Eloigner le dispositif de sécurité de l'aiguille et retirer immédiatement le capuchon protecteur de l'aiguille avant l'administration (figure 7).

Important : Ne pas activer le mécanisme de l'aiguille de sécurité avant l'administration. Si l'embase de l'aiguille semble endommagée ou présente une fuite, le produit ne doit PAS être utilisé. L'aiguille endommagée ne doit PAS être remplacée et le produit ne doit PAS être injecté. Si l'embase de l'aiguille est endommagée, utilisez un autre kit DEPO-ELIGARD

Figure 7



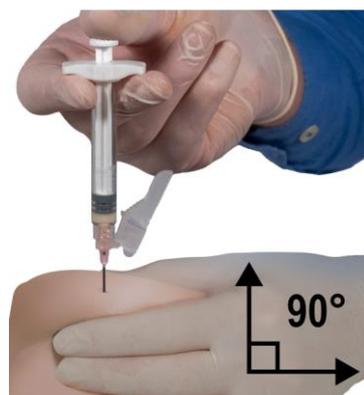
Étape 8

Avant l'administration, éliminer d'éventuelles **grandes** bulles d'air de la seringue B. Administrer le produit par voie sous-cutanée tout en maintenant le dispositif de sécurité éloigné de l'aiguille.

Procédure d'administration :

- Choisir un site d'injection sur l'abdomen, la partie supérieure des fesses ou à un autre endroit présentant une quantité suffisante de tissu sous-cutané, ne présentant pas de pigmentation excessive, de nodules, de lésions ou de poils et n'ayant pas été utilisé récemment.
- Nettoyer la zone d'injection avec un tampon imbibé d'alcool (non fourni).
- À l'aide du pouce et de l'index, saisir et plisser la zone de peau autour du site d'injection.
- En utilisant votre main dominante, insérer rapidement l'aiguille à un angle de 90° par rapport à la surface de la peau. La profondeur de pénétration dépend de la quantité et de l'épaisseur du tissu sous-cutané ainsi que de la longueur de l'aiguille. Après l'insertion de l'aiguille, relâcher la peau.
- Injecter le médicament en exerçant une pression lente et régulière et appuyer sur le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Veillez à ce que la totalité du produit contenu dans la seringue B soit injectée avant de retirer l'aiguille.
- Retirer rapidement l'aiguille selon le même angle de 90° que celui utilisé pour l'insertion tout en

Figure 8



maintenant la pression sur le piston.

Étape 9

Après l'injection, verrouiller le bouclier de sécurité à l'aide d'une des méthodes d'activation mentionnées ci-dessous.

1. Fermeture sur une surface plane

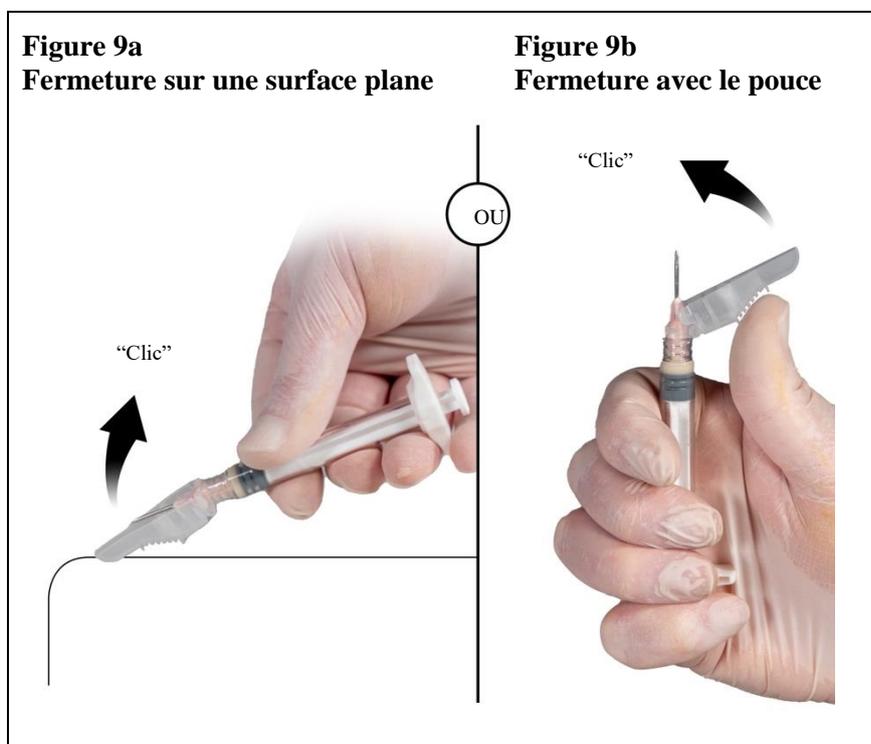
Appuyer le bouclier de sécurité, côté levier dirigé vers le bas, sur une surface plane (figure 9a) de manière à recouvrir l'aiguille et verrouiller le bouclier.

Un « clic » sonore et tactile indique que le bouclier est en position verrouillée et que la pointe de l'aiguille est complètement recouverte.

2. Fermeture au moyen du pouce

Placer le pouce sur le dispositif de sécurité (Figure 9b), recouvrir la pointe de l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

Un 'clic' sonore et tactile indique que le bouclier est en position verrouillée et que la pointe de l'aiguille est complètement recouverte.



Une fois le bouclier de sécurité verrouillé, jeter immédiatement l'aiguille et la seringue dans un collecteur d'objets perforants homologué.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE314973

LU : 2007110035

- nat n° 0470461 (1)
- nat n° 0470475 (2)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- A. Date de première autorisation : 3 mars 2008.
B. Date de dernier renouvellement : 14 juillet 2011.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Date d'approbation: 10/2024.