

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg, poeder en oplosmiddel voor
suspensie voor injectie
leuproreline-acetaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS LEUPRORELINE-ACETAAT EURECO-PHARMA EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg bevat leuproreline-acetaat dat behoort tot de groep van geneesmiddelen die de geslachtsklieren beïnvloeden.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg bevat 3,75 mg leuproreline-acetaat in de vorm van micropartikels. Nadat deze micropartikels aan het bijgeleverde oplosmiddel zijn toegevoegd wordt een suspensie verkregen, van waaruit het werkzame bestanddeel vertraagd wordt afgegeven. Hierdoor hoeft Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg slechts éénmaal per maand te worden toegediend. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg kan zowel in de spier (intramusculair) als onderhuids (subcutaan) worden geïnjecteerd.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg kan voor de volgende aandoeningen worden gebruikt:

Bij mannen:

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot wordt toegepast bij de behandeling van prostaatkanker, waarbij de tumor plaatselijk is uitgebreid, of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Wanneer de arts bij u prostaatkanker heeft geconstateerd, zal de behandeling erop gericht zijn de productie van het hormoon testosteron stil te leggen. Testosteron bevordert namelijk de groei van het kwaadaardige gezwel (carcinoom).

Leuproreline-acetaat remt de productie van testosteron.

Bij vrouwen:

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot wordt toegepast bij de behandeling van matige tot ernstige endometriose (baarmoederslijmvlies dat zich buiten de baarmoeder bevindt) en als preoperatieve behandeling van leiomyomata uteri (vleesbomen).

Wanneer de arts bij u endometriose of een myoom heeft geconstateerd, zal de behandeling erop gericht zijn de productie van oestrogeen stil te leggen. Dit hormoon heeft namelijk een ongunstig effect op deze aandoeningen. Leuproreline-acetaat, het werkzame bestanddeel van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot, remt de productie van dit hormoon.

Als u wordt behandeld voor endometriose (baarmoederslijmvlies dat zich buiten de baarmoeder bevindt) of leiomyomata uteri (vleesbomen), dan mag u maximaal 6 maanden met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot behandeld worden.

Bij kinderen:

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is tevens bestemd voor de behandeling van vroegtijdige pubertijd (pubertas praecox) voor meisjes jonger dan 9 jaar en jongens jonger dan 10 jaar. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg zorgt ervoor dat de productie van geslachtshormonen wordt stopgezet en het hormoongehalte terugkomt op het kinderniveau.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor een stof die lijkt op leuproreline.
- U heeft een tumor die niet gevoelig is voor hormonen of heeft een chirurgische behandeling gehad, waarbij beide testies (zaadbollen) zijn verwijderd.
- U bent zwanger of probeert zwanger te worden.
- U geeft borstvoeding of bent van plan dit te gaan geven.

Bij meisjes met vroegtijdige pubertijd:

- U bent zwanger of geeft borstvoeding
- U heeft een niet-geïdentificeerde vaginale bloeding

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Neerslachtigheid (depressie) is gemeld bij patiënten die Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma gebruiken. Dit kan ernstig zijn. Neem contact op met uw arts wanneer u last krijgt van stemmingswisselingen tijdens het gebruik van dit product.
- Als u (of uw kind) last heeft van erge of steeds terugkerende hoofdpijn, problemen met zien, oorsuizen of een zoemgeluid in de oren, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bij mannen:

- Als u wordt behandeld voor prostaatacarcinoom, dient de behandeling goed te worden gecontroleerd door een arts die bekend is met hormonale therapie.
- Tijdens de eerste weken van de behandeling kunnen uw klachten en symptomen verslechteren. Dit wordt veroorzaakt door een tijdelijke stijging van het testosterongehalte in uw bloed.
- Als uw urinewegen geblokkeerd zijn door een uitzaaiing, moet u de eerste weken goed geobserveerd worden door uw arts. Een alternatieve behandeling, waarbij één of beide testies worden weggehaald of waarbij u behandeld wordt met oestrogeen, is in dit geval veiliger.
- Als u uitzaaiingen in de wervels heeft, dient u in het begin van de therapie met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot nauwlettend te worden geobserveerd door uw arts.
- Als de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot een zeker risico voor u kan betekenen, kan uw arts overwegen om de behandeling te beginnen met een dosering éénmaal daags met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma, in plaats van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg. Als deze dosering goed wordt verdragen, kan worden overgegaan op Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot.
- Als u met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma behandeld wordt kan een verhoogd glucosegehalte in het bloed voorkomen. Hierdoor kan diabetes ontwikkeld worden of kan bij bestaande diabetes de handhaving van het bloedsuiker slechter onder controle komen. Daarom zal uw arts uw bloedsuiker controleren.
- Als u met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma behandeld wordt kunt u een verhoogd risico hebben op hartproblemen. Hoewel dit risico laag is, zal uw arts u hierop nauwkeurig controleren.
- Als u een hart- of bloedvataandoening hebt, waaronder hartritme problemen (aritmieën) of behandeld wordt met geneesmiddelen voor deze aandoeningen. Het risico op hartritme problemen kan toenemen bij gebruik van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma.
- Als u in het verleden last heeft gehad van een hoge bloedsuikerspiegel, diabetes, hoog cholesterol en/of leververvetting, moet uw arts u goed controleren op het metabole syndroom/metabole veranderingen.

Bij vrouwen:

- Als u wordt behandeld met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg dient dit onder specialistische begeleiding te gebeuren.
- Voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg wordt gestart, moet worden vastgesteld dat u niet zwanger bent. In geval van twijfel moet een zwangerschapstest worden uitgevoerd. Als u orale anticonceptie (de "pil") of andere anticonceptiemethoden op hormonale basis gebruikt, moet u hiermee stoppen voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg begint. Gedurende de behandeling moeten andere methoden van anticonceptie worden gebruikt. De behandeling dient te worden gestaakt zodra zwangerschap wordt geconstateerd.
- Tijdens de eerste weken van de behandeling kan een toename van de klachten en symptomen optreden, als gevolg van een tijdelijke stijging van de geslachtshormonen. Deze klachten en symptomen zullen verdwijnen bij het voortzetten van de therapie.
- Net als bij de natuurlijk optredende menopauze kan ook bij behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg verlies van botmassa optreden. Na het voltooien van een behandeling van zes maanden herstelt de botmassa.

- Als u abnormale vaginale bloedingen heeft, dient de oorzaak hiervan te worden vastgesteld voordat u start met het gebruik van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg.

Bij kinderen:

- Voor de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg, moet worden uitgesloten dat de vroegtijdige puberteit het gevolg is van een vergroting van of tumor in de bijniere of geslachtsklieren. Ook moet worden uitgesloten dat de vroegtijdige puberteit onafhankelijk is van geslachtsklierbeïnvloedende hormonen (gonadotrofinen).
- Als dit medicijn wordt gebruikt als behandeling voor kinderen die te vroeg in de puberteit komen (pubertas praecox) kan de dichtheid van de botten daardoor minder worden. Na het stoppen van de behandeling kan de dichtheid van de botten in de late puberteit weer terugkeren naar een normaal niveau.
- Het effect van behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg op de botdichtheid op volwassen leeftijd en de langetermijn veiligheid lijkt niet door de behandeling beïnvloed te worden.
- Bij een steriel abces op de injectieplaats dient vanwege verminderde absorptie de hormonale parameters om de 2 weken gemonitord te worden.
- Behandeling van progressieve hersentumoren moet vooraf worden gegaan door een zorgvuldige individuele beoordeling van risico's en voordelen.
- Tijdens de eerste/tweede behandelmaand kunnen bij meisjes vaginale bloeding, spotting en afscheiding optreden als teken van hormoononttrekking. Vaginale bloeding na de eerste/tweede behandelmaand moet worden onderzocht.
- Wanneer u zich onvoldoende houdt aan het doseringsschema of indien een onjuiste dosering wordt toegediend kan dit leiden tot een ontoereikende controle van het puberale proces. Hierdoor zullen tekenen van pubertijd, zoals menstruatie, borstontwikkeling of testiculaire groei terugkeren. Wat hiervan de gevolgen op lange termijn zijn is niet bekend; mogelijk wordt de uiteindelijke lichaamslengte hierdoor verder beperkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma kan voor interactie zorgen met geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartritme problemen (bv. quinidine, procainamide, amiodaron en sotalol) of kan het risico op hartritme problemen verhogen wanneer gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen (bv. methadon (gebruikt voor pijnverlichting en bij de afkickbehandeling voor drugsverslaving), moxifloxacin (een antibioticum), antipsychotica gebruikt voor ernstige mentale aandoeningen).

Bij kinderen kan er een interactie met groeihormonen optreden. Dit heeft een effect op de groei van de eierstokken. Bij een eventuele gelijktijdige behandeling met groeihormoon moet zorgvuldige controle plaatsvinden.

Geslachtshormonen gaan de werking van leuproreline tegen. Deze middelen dienen dus niet gelijktijdig te worden voorgeschreven.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van leuproreline bij zwangere vrouwen. Om deze reden moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg begint.

Het is niet bekend of leuproreline overgaat in de moedermelk. Om deze reden moet het geven van borstvoeding worden gestopt vóór aanvang van de behandelingen en mag er geen borstvoeding worden gegeven tijdens de behandelingen met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg.

Het gebruik van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma kan de vruchtbaarheid van vrouwen en mannen nadelig beïnvloeden. Bij vrouwen is dit effect reversibel na het stoppen van de behandeling van 6 maanden. Er zijn geen gegevens met betrekking tot de mannelijke vruchtbaarheid na behandeling met leuproreline-acetaat.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen aanwijzingen dat dit product een nadelig effect heeft op de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Dit middel mag alleen worden toegediend door uw arts of een verpleegkundige, die ook zal zorgen voor het gebruiksklaar maken van het product.

Gebruik dit middel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is één injectie per maand. De injectie moet onder de huid (subcutaan) of in een spier (intramusculair) worden gegeven. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot mag bij vrouwen die behandeld worden voor endometriose (baarmoederslijmvlies dat zich buiten de baarmoeder bevindt) of leiomyomata uteri (vleesbomen), maximaal 6 maanden gebruikt worden.

Gebruik bij kinderen

Voor de behandeling van pubertas praecox dient de dosering individueel aangepast te worden. De dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en de werkzaamheid van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot. De behandeling moet plaatsvinden onder specialistische begeleiding van de kinderendocrinoloog.

Kinderen met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg

Een suspensie van 44,1 mg microcapsules met gereguleerde afgifte (3,75 mg leuproreline-acetaat) in 1 ml oplossing wordt eenmaal per maand toegediend als enkele injectie onder de huid.

Kinderen met een lichaamsgewicht < 20 kg

In sommige gevallen geldt het volgende:

Tenzij anders voorgeschreven, wordt 0,5 ml Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand (1,88 mg leuproreline-acetaat) eenmaal per maand toegediend als enkele injectie onder de huid in bijv. de buik, zitvlak of dijbeen. Alleen de benodigde hoeveelheid zoals bepaald door uw arts zal worden toegediend.

De gewichtstoename van het kind moet worden gemonitord.

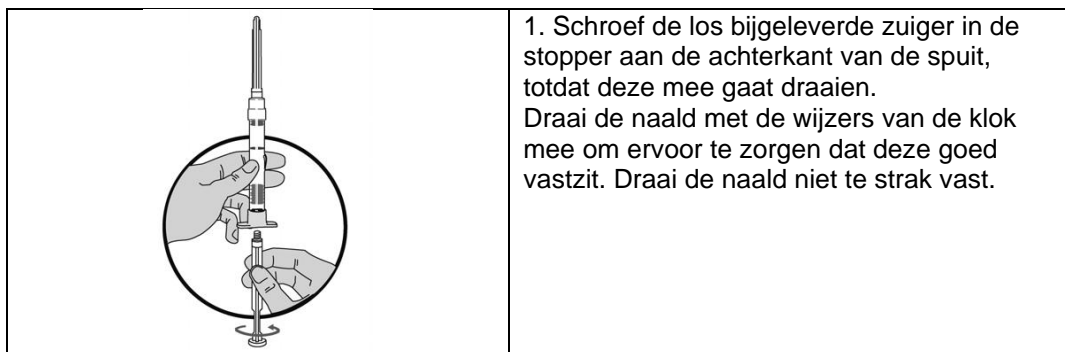
Uw arts zal toezien hoe u reageert op de behandeling en zal mogelijk de dosering aanpassen. In overleg met de ouders/voogd zal de arts de duur van de behandeling bepalen.


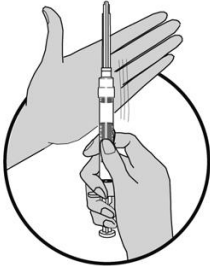

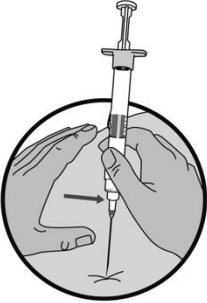
Uw arts zal de botleeftijd van uw kind regelmatig controleren om te bepalen of het noodzakelijk is om door te gaan met de behandeling.

Bij meisjes moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling begint. Het optreden van zwangerschap tijdens de behandeling kan in het algemeen niet worden uitgesloten. Neem in dergelijke gevallen contact op met uw arts.

Zorg ervoor dat de behandeling met dezelfde tussenpozen wordt gegeven zoals de arts heeft bepaald. Als u Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand ontvangt, dient dit zo nauwkeurig mogelijk in regelmatig maandelijkse perioden te worden toegediend. Indien bij uitzondering de injectiedatum een paar dagen opschuift (30 ± 2 dagen) beïnvloedt dit de resultaten van de behandeling niet.

Wijze van toediening



	<p>2. Houd de spuit rechtop en DUW LANGZAAM het oplosmiddel omhoog totdat de voorste stopper bij de blauwe lijn is.</p>
	<p>3. Schud de injectiespuit voorzichtig zoals aangegeven om de deeltjes goed te mengen met het oplosmiddel. De suspensie zal er melkachtig uitzien. Wanneer er deeltjes blijven kleven aan de stopper, tik dan met uw vinger tegen de injectiespuit.</p>
	<p>4. Verwijder het beschermkapje rond de naald en beweeg de zuiger om lucht uit de injectiespuit te verdrijven.</p>
	<p>5. Injecteer de gehele inhoud van de injectiespuit intramusculair (in de spier) of subcutaan (onder de huid) onmiddellijk na het mengen. Verander regelmatig van injectieplaats.</p>

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er is geen ervaring met overdosering van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u vergeten bent om een dosis Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg toe te dienen, dan kunt u dit alsnog in de loop van dezelfde dag doen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Wanneer plotseling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot gestopt wordt, zullen de klachten weer toenemen.

Stop niet eigenhandig met de behandeling. Heeft u problemen die tot stoppen van de therapie zouden kunnen leiden, neem dan contact op met uw behandelend arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Leuproreline kan bij gebruik van 6 tot 12 maanden leiden tot botontkalking (osteoporose).

Bij mannen die nog niet eerder met hormonen behandeld zijn, treedt gewoonlijk tijdens de eerste 7 dagen van de behandeling een verhoging op van de bloedspiegels van het mannelijk geslachtshormoon (testosteron). Ook de klachten en symptomen van prostaatkanker (meestal botpijn) kunnen hierdoor toenemen. In enkele gevallen is blokkering van de urineweg met een achteruitgang van de nierfunctie en samendrukking van het zenuwstelsel (neurologische compressie) met zwakte en kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesieën) van de benen waargenomen. Normaalgesproken zijn de beschreven veranderingen tijdelijk en nemen ze na 1 à 2 weken af.

Bij vrouwen kan gedurende de eerste weken van de behandeling een toename van de klachten en symptomen optreden als gevolg van een tijdelijke stijging van de bloedspiegels van estradiol (vrouwelijk geslachtshormoon).

Bij kinderen kan in de eerste fase van de therapie een kortdurende stijging van de geslachtshormoonconcentratie optreden. Deze wordt gevolgd door een afname naar prepuberale waarden. Daardoor kunnen bijwerkingen met name aan het begin van de behandeling optreden. Na stoppen van de GnRH-behandeling bij meisjes kan het pijpbeen van de dijbeen (femorale epifyse) verschoven zijn.

Bijwerkingen kunnen voorkomen met de volgende frequenties:

- zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 10 patiënten);
- vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 100, maar bij minder dan 1 van de 10 patiënten);
- soms (komt voor bij meer dan 1 van de 1.000, maar bij minder dan 1 van de 100 patiënten);
- zelden (komt voor bij meer dan 1 van de 10.000, maar bij minder dan 1.000 patiënten);
- zeer zelden (komt voor bij minder dan 1 van de 10.000 patiënten);
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	besmetting met bacteriën of virussen (infectie)	niet bekend	soms	soms
	ontsteking van het neusslijmvlies, gekenmerkt door een verstopte neus, niezen en snot (rhinitis)	soms	soms	soms
	vaginale besmetting met bacteriën of virussen (vaginale infectie)		zeer vaak	vaak
	ontsteking van de luchtwegen gekenmerkt door hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis)	vaak		
	urineweginfectie	vaak	vaak	niet bekend
	met pus gevulde zwelling (abces)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	geïnfecteerde cysten	soms		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	besmetting met virus (virale infectie)	soms		
	candidiasis (bepaalde schimmelinfectie)	soms	vaak (vulvo-vaginaal)	
	aanwezigheid en vermeerdering van ziektekiemen in het bloed (sepsis)	soms		
	griep veroorzaakt door het influenzavirus (influenza)		vaak	soms
	keelholteontsteking (faryngitis)	niet bekend	vaak	soms
	longontsteking (pneumonie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	ontsteking van de neusbijholten met o.a. verstopte neus of loopneus (sinusitis)			soms
	bovenste luchtweginfectie		soms	
	huidschimmelinfectie	soms		
	ontsteking van de nier en het nierbekken gepaard gaande met een troebele stinkende urine, koorts, pijn in de rug of flanken (pyelonefritis)		soms	
	steenpuist		soms	
	neus-keelholte ontsteking (nasofaryngitis)		vaak	
<i>Goedaardige of kwaadaardige gezwellen</i>	goedaardig of kwaadaardig gezwel (neoplasma)	soms	soms	soms (cervix neoplasma)
	goedaardig huidgezwel dat lijkt op een kwaadaardig huidgezwel door plaatselijke ophoping in de huid van goedaardige witte bloedcellen (pseudolymfoom)	soms		
	huidkanker (huidcarcinoom)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	goedaardig of kwaadaardig gezwel op de borst (borst neoplasma)		soms	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	bloedafwijking die zich uit in verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie)		soms	
	bloedarmoede	vaak	niet bekend	
	afwijking van de lymfeklier (lymfadenopathie)		soms	
	toename van witte	soms		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	bloedlichaampjes (eosinofilie)			
	bloedarmoede door ijzergebrek		vaak	
	afwijking in de bloedstolling (coagulopathie)		soms	
<i>Aandoeningen in het afweersysteem</i>	overgevoeligheid	soms		soms
	ernstige, levensbedreigende allergische reactie op bepaalde stoffen (anafylactische reactie)	niet bekend	niet bekend	zeer zelden
	algemene allergische reactie (koorts, uitslag, zoals jeuk)			zeer zelden
<i>Hormoonaandoeningen</i>	Goiter – vergroting van de schildklier	niet bekend	niet bekend	soms
	hersensbloeding in een bepaald deel van de hersenen (hypofysaire apoplexie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	ontsteking van de schildklier (thyroiditis)		vaak	
	voortijdige puberteit			soms
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	gebrek aan eetlust (anorexie)	vaak	soms	
	stofwisselingsziekte waarbij de regeling van het bloedsuikergehalte verstoord is (diabetes mellitus)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	toegenomen eetlust	vaak	zeer vaak	soms
	verhoogd suikergehalte in het bloed (hyperglykemie)	soms		
	verlaagd suikergehalte in het bloed, met als verschijnselen hongergevoel, zweten, duizeligheid en/of hartkloppingen (hypoglykemie)	soms	niet bekend	niet bekend
	uitdroging	soms	niet bekend	niet bekend
	verhoogde concentraties van bepaalde vetten (cholesterol, LDLcholesterol, triglyceriden) in het bloed (hyperlipidemie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	verhoogd cholesterolgehalte in het bloed (hypercholesterolemie)		vaak	
	verhoogde concentraties fosfaat in het bloed	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	(hyperfosfatemie)			
	verlaagde concentraties eiwitten in het bloed (hypoproteïnemie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	abnormale gewichtstoename	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	abnormaal gewichtsverlies	vaak	zeer vaak	
	verminderde eetlust		vaak	
	vertraagde groei			vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	stemmingswisselingen -lange termijn -korte termijn	vaak soms	vaak zeer vaak	vaak soms
	nervositeit	niet bekend	zeer vaak	soms
	minder zin in seks (verminderd libido)	zeer vaak	zeer vaak	
	meer zin in seks (toename van het libido)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	slapeloosheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	slaapstoornis	soms	vaak	niet bekend
	neerslachtigheid (depressie) -lange termijn -korte termijn	vaak vaak	vaak zeer vaak	vaak soms
	angst	vaak	vaak	niet bekend
	stoornissen in het denken waarbij star aan een idee wordt vastgehouden (waanideeën)	niet bekend	soms	niet bekend
	verwarring		vaak	
	zelfmoordgedachte	niet bekend	niet bekend	
	zelfmoordpoging	niet bekend	niet bekend	
	emotionele labiliteit		zeer vaak	vaak
	persoonlijkheidsstoornis		soms	
	ernstige depressie		vaak	
	abnormale gedachten		vaak	
	extreem gevoel van vreugde		soms	
	vijandigheid		vaak	
	gebrek aan emotie, motivatie, enthousiasme (apathie)		soms	
	opwinding, onrust (agitatie)		vaak	
	schreeuwen		soms	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	duizeligheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	hoofdpijn	vaak	zeer vaak	vaak
	waarneming van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie)	vaak	vaak	niet bekend
	slaapzucht (lethargie)	vaak	niet bekend	niet bekend
	slaperigheid	vaak	vaak	soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	geheugenstoornis	vaak	vaak	niet bekend
	geheugenverlies		vaak	
	amnesie		vaak	
	smaakstoornissen	vaak	soms	niet bekend
	verminderd gevoel bij aanraking (hypoesthesie)	vaak	vaak	niet bekend
	plotseling bewustzijnsverlies, flauwvallen (syncope)	niet bekend	vaak	soms
	migraine		zeer vaak	
	verhoogde spierspanning (hypertonie)		vaak	
	coördinatieproblemen (ataxie)		soms	
	beven (tremor)	soms	vaak	
	enkelvoudige gedeeltelijke epileptische aanval (enkelvoudige partiële toevallen)	soms		
	overdreven bewegingen (hyperkinese)		vaak	soms
	aandoening aan de zenuwen in armen en benen (perifere neuropathie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	beroerte (cerebraal vasculaire toeval)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	bewustzijnsverlies	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	tijdelijke verstoring van de bloedvoorziening naar de hersenen, met weinig of geen restverschijnselen (transient ischemic attack, TIA)	niet bekend	niet bekend	
	verlamming (paralyse)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	spierziekten (neuromyopathie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	idiopathische intracraniale hypertensie (verhoogde druk op de hersenen, waarbij u last kunt hebben van hoofdpijn, dubbel zien en andere zichtklachten, en oorsuizen of een zoemgeluid in één of beide oren)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	toevallen/stuipen (convulsie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	positieduizeligheid (posturale duizeligheid)		vaak	
	abnormale coördinatie		vaak	
	lokale toevallen/stuipen (convulsies)		vaak	
Oogaandoeningen	troebel zien	vaak	vaak	niet bekend
	oogaandoeningen	niet bekend	soms	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	stoornissen in het zien (visusstoornissen)	niet bekend	vaak	niet bekend
	lui oog (amblyopie)	soms	vaak	niet bekend
	droge ogen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	pijn aan de ogen		soms	
	ontsteking van het slijmvlies van de ogen; jeukende, tranende of rode ogen (conjunctivitis)		vaak	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	oorspijn	soms	soms	
	draaiduizeligheid	soms	vaak	
	oorsuizingen (tinnitus)	soms	vaak	niet bekend
	gehoorstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	doofheid		vaak	
	bewegingsziekte		vaak	
	zwellings van het oor		vaak	
<i>Hartaandoeningen</i>	onvoldoende pompkracht van het hart met congestie (congestief hartfalen)	vaak	niet bekend	
	stoornissen in het hartritme (aritmieën)	vaak	niet bekend	niet bekend
	hartinfarct (myocardinfarct)	vaak	niet bekend	
	beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris)	vaak	niet bekend	
	voortijdig samentrekken van de hartkamer (ventriculaire extrasystolen)	soms		
	versnelde hartslag (tachycardie)	niet bekend	vaak	niet bekend
	onvoldoende pompkracht van het hart (hartfalen)	soms		
	vertraagde hartslag (bradycardie)	soms	niet bekend	soms
	plotselinge hartdood	niet bekend		
	bepaalde stoornis in de geleiding van het hart, leidend tot ritmestoornissen (atrioventriculair blok)	soms		
	hartklopping (palpitatie)		vaak	
<i>Bloedvataandoeningen</i>	opvliegers	zeer vaak	zeer vaak	niet bekend
	verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie)	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	ziekte van bloed- of lymfevaten (angiopathie)	soms		
	ophoping van lymfevocht (lymfoedeem)	vaak	niet bekend	niet bekend
	verhoogde bloeddruk (hypertensie)	vaak	vaak	soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	aderontsteking doordat een bloedstolsel de ader afsluit, vaak te voelen als een pijnlijke, enigszins harde streng met daarboven een rode huid (tromboflebitis)	vaak		
	aderontsteking (flebitis)	niet bekend	niet bekend	
	bloedstolselvorming in een bloedvat (trombose)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	verwijding van het bloedvat of het hart (aneurysma)	soms		
	instorting van de bloedsomloop (circulatoire collaps)	soms		
	overmatig blozen	zeer vaak		
	bloeduitstorting in weefsel (hematoom)	soms		
	verlaagde bloeddruk (hypotensie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	spataderen	niet bekend	niet bekend	
	slechte doorbloeding in armen en benen (slechte perifere circulatie)	soms		
	vaatlijden in armen en benen (perifeer vaatlijden)			soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	bijgeluiden bij in- en uitademen (pleurawrijven)	vaak	niet bekend	
	longen kunnen niet meer voldoende zuurstof opnemen en koolstofdioxide uitscheiden (longfibrose)	vaak	niet bekend	
	bloedneus	soms	vaak	soms
	kortademigheid (dyspneu)	vaak	vaak	niet bekend
	ophoesten van bloed of door bloed gekleurd sputum (hemoptysis)	soms	niet bekend	
	longaandoening als gevolg van verlies van elasticiteit van het longweefsel, met als klacht ernstige kortademigheid (emfyseem)	soms		
	stoornis in de stemvorming (dysfonie)		soms	
	hoest	soms	vaak	niet bekend
	aanvalsgewijs optredende	vaak		soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen en zwelling van het slijmvlies van de luchtwegen (astma)			
	chronische longziekte met aanhoudende blokkade van de longen (COPD)	soms		
	abnormale ophoping van vocht tussen de longvliezen (pleurale effusie)	niet bekend	niet bekend	
	longinfiltratie	niet bekend	niet bekend	
	ademhalingsstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	verstopte (bij)holten (sinuscongestie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	acute vochtophoping in de longen (acuut pulmonair oedeem)	vaak		
	afsluiting van een longslagader (longembolie)	niet bekend	niet bekend	
	longaandoening waarbij het longweefsel door bindweefselvorming aangetast wordt (interstitiële longziekte)	niet bekend	niet bekend	
	verhoogde speekselvloed		vaak	
	spastische kramp van de keelspiers (laryngospasme)		soms	
	pijn aan mond en keel (orofaryngeale pijn)		vaak	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	verstopping (obstipatie)	vaak	vaak	soms
	misselijkheid	vaak	zeer vaak	vaak
	kokhalzen		vaak	
	braken	vaak	vaak	vaak
	maagwandontsteking (gastritis)	soms	vaak	
	maagdarmbloedingen	vaak	niet bekend	niet bekend
	opgezette buik	vaak	vaak	niet bekend
	diarree	vaak	vaak	niet bekend
	slikstoornis (dysfagie)	niet bekend	niet bekend	soms
	gestoorde spijsvertering met vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie)		vaak	soms
	bloedend tandvlees		soms	
	droge mond	niet bekend	vaak	niet bekend
	buikpijn		vaak (hoog en laag)	vaak
	zweren aan de twaalfvingerige darm	niet bekend	niet bekend	
	maagdarmsstoornissen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	maagzweren	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	rectale poliepen	niet bekend	niet bekend	
	winderigheid (flatulentie)		vaak	
	tandvleesontsteking (gingivitis)		vaak	soms
	ontsteking in de mondholte gekenmerkt door zere lippen of zweertjes in de mond veroorzaakt door een virus, bacterie of schimmel (stomatitis)		vaak	
	zwarte, dunne ontlasting met weeïg zoete geur door bloedverlies hoog in de darm (melena)		vaak	
	ontsteking van de dikke darm (colitis)		soms	
	onaangenaam gevoel in de buik		vaak	
	tongaandoening		vaak	
	buikkrimp			vaak
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	abnormale werking van de lever (abnormale leverfunctie)	niet bekend	vaak	
	ernstige leverschade	niet bekend	niet bekend	
	leverontsteking door galstuwning (cholestatistische hepatitis)	soms		
	beschadiging van de levercellen (hepatocellulaire beschadiging)	soms		
	geelzucht	niet bekend	niet bekend	
	gevoeligheid van de lever		soms	
	leververvetting (hepatische steatose)		vaak	
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	roodheid van de huid (erytheem)	vaak	vaak	
	haaruitval	vaak	vaak	soms
	blauwe plekken (ecchymose)	vaak	vaak	niet bekend
	huiduitslag	soms	vaak	vaak
	huiduitslag met rode vlekken en bultjes (maculopapulaire huiduitslag)	soms	soms	
	droge huid	soms	vaak	niet bekend
	overgevoeligheid voor licht	niet bekend	soms	niet bekend
	huiduitslag met hevige jeuk (netelroos) en vorming van bultjes (galbulten, urticaria)	niet bekend	vaak	niet bekend
	overmatig zweten	zeer vaak	zeer vaak	niet bekend
	huidontsteking (dermatitis)	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie			
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen	
	huidreacties	vaak	vaak		
	abnormale haargroei	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
	haarziekte	soms	vaak	soms	
	jeuk	vaak	vaak	niet bekend	
	ontkleuring van de huid		soms		
	nachtzweet	soms	vaak		
	pigmentatie aandoening	niet bekend	vaak	niet bekend	
	huidbeschadiging (huidlesie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
	koud zweet	soms			
	(jeugd)puistjes (acne)		zeer vaak	vaak	
	overmatige afscheiding van talg vermengd met huidschilfers (seborroe)		vaak		
	abnormale lichaamsgeur		soms	vaak	
	abnormale/ overmatige haargroei (hirsutisme)		vaak	soms	
	jeukende huiduitslag (eczeem)		vaak		
	nagelaandoening		vaak	soms	
	huidaandoening		soms		
	huidknobbels (huidnodule)		vaak		
	huidontsteking met vorming van blaasjes (bulleuze dermatitis)		vaak		
	huiduitslag met onregelmatige rode vlekken (erythema multiforme)			vaak	
	striemen (striae)			vaak	
	zwelling in het gezicht	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
	huiduitslag met puisten			vaak	
	volumevermeerdering (hypertrofie) van de huid			soms	
	rode vlekjes op de huid door kleine bloedingen (purpura)			soms	
	ontkleuring van de huid door depigmentatie (leukoderma)			soms	
	<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	botpijn	zeer vaak	vaak	
		spierpijn (myalgie)	vaak	vaak	soms
botzwelling		vaak	niet bekend	niet bekend	
gewrichtsaandoeningen		niet bekend	vaak	soms	
gewrichtspijn (artralgie)		vaak	zeer vaak	soms	
rugpijn		vaak	zeer vaak		
gewrichtsontsteking (artritis)			soms		
spierzwakte		zeer vaak	vaak		
spiertrekking			vaak		
pijn in de extremiteiten		vaak			
spierspasmen		vaak	vaak		
ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoëtica)		niet bekend	niet bekend		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	ontsteking van de peesschede (tenosynovitis)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	pijn in de nek		vaak	
	meestal bij ouderen voorkomende aantasting van de gewrichten zonder dat er sprake is van een ontsteking (artrose / osteoartritis)		vaak	
	stijve nek		vaak	
	stijfheid van de skeletspieren		vaak	
	ontsteking rondom de gewrichten (periartritis)		vaak	
	spierziekte (myopathie)			soms
	botontkalking (osteoporose)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	het niet kunnen ophouden van urine (urine-incontinentie)	soms	soms	soms
	moeilijk of pijnlijk urineren (dysurie)	vaak	vaak	
	frequente urinelozing (pollakisurie)	soms	vaak	niet bekend
	plotseling (dringend) moeten urineren	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	bloed in de urine (hematurie)	vaak	niet bekend	niet bekend
	vaker dan normaal 's nachts moeten urineren (nocturie)	zeer vaak	vaak	
	achterblijven van urine in de blaas door een gestoorde blaaslediging (urineretentie)	soms		
	problemen bij het plassen (mictiestoornis)	soms		
	spastische krampen (spasmen) van de blaas	niet bekend	niet bekend	
	urinewegaandoening	niet bekend	niet bekend	
	verstopte plasbuis (obstructie van de urineweg)	niet bekend	niet bekend	
	vermeerderde urinelozing (polyurie)	soms		
	pijn aan de nieren		vaak	
<i>Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen</i>	borstvorming bij mannen(gynaecomastie)	vaak		vaak
	gevoelige borsten	vaak	niet bekend	niet bekend
	verandering van de borsten		vaak	vaak
	erectiestoornis (impotentie)	zeer vaak		
	kleiner worden van de zaadballen	vaak		niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie			
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen	
	(testikelatrofie)				
	pijn in de zaadballen (testikelpijn)	soms			
	groter worden van de borsten	soms	vaak	soms	
	pijnlijke borsten	niet bekend	zeer vaak	soms	
	bekkenpijn		vaak		
	stoornis aan de zaadballen (testikels)	zeer vaak		niet bekend	
	zwellling van de penis	niet bekend			
	stoornissen van de penis	niet bekend			
	pijnlijke prostaat	niet bekend		niet bekend	
	blaarvorming aan de penis	vaak			
	vaginale bloedingen		soms	vaak	
	pijnlijke menstruatie (dysmenorroe)		vaak	soms	
	menstruatiestoornissen		soms	soms	
	gespannen borsten		soms		
	kleiner worden van de borsten (borstatrofie)		vaak		
	genitale afscheiding		vaak	vaak	
	vaginale afscheiding		vaak	vaak	
	melkafscheiding (galactorroe)		vaak		
	onregelmatige baarmoederbloeding (metrorragie)		vaak	niet bekend	
		menopauzale symptomen		vaak	
		pijnlijke geslachtsgemeenschap (coitus)		vaak	
		baarmoederaandoening (uterusaandoening)		soms	
ontsteking van de vagina (vaginitis)			zeer vaak	vaak	
overmatige menstruatiebloeding (menorragie)			vaak	niet bekend	
pijn in de baarmoederhals (cervixpijn)			zeer vaak		
baarmoederhals-afwijking				soms	
ontwikkelen van vrouwelijke eigenschappen bij de man (verworven feminisatie)				soms	
doorbraakbloedingen				vaak	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		pijn	vaak	zeer vaak	vaak
	pijn op de borst	vaak	vaak	niet bekend	
	vochtophoping (oedeem)	vaak	vaak	niet bekend	
	vochtophoping in	zeer vaak	vaak	soms	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	armen en/of benen (perifeer oedeem)			
	vochtophoping die naar beneden zakt (gravitatie-oedeem)	soms		
	vochtophoping (oedeem) op de injectieplaats	vaak		
	droge slijmvliezen	soms		
	algemene lichaamszwakte/zich slap voelen (asthenie)	vaak	zeer vaak	niet bekend
	moeheid	zeer vaak	vaak	
	koorts	vaak	vaak	soms
	reactie op de injectieplaats	zeer vaak	vaak	vaak
	ontsteking op de injectieplaats	vaak	niet bekend	niet bekend
	overgevoeligheid op de injectieplaats		soms	
	verdikking op de injectieplaats	vaak	soms	
	pijn op de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	verharding van de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	(steriel) abces (pus) op de injectieplaats	vaak	niet bekend	niet bekend
	zwellings op de injectieplaats	vaak		
	bloeduitstortingen (hematomen) op de injectieplaats	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	irritatie op de injectieplaats	soms		
	koude rillingen	vaak	vaak	niet bekend
	knobbels (nodules)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	dorst	niet bekend	vaak	niet bekend
	algemeen onwel voelen (malaise)	soms	vaak	
	griepachtige (influenza-achtige) ziekte	vaak		
	verstoorde manier van lopen	soms		
	ontsteking	niet bekend	niet bekend	
	toename van bindweefsel in het bekken (bekkenfibrose)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	het heet hebben		zeer vaak	
	vochtophoping in het gezicht (gezichtsoedeem)		soms	
	vochtophoping over het hele lichaam (gegeneraliseerd oedeem)		vaak	
	jeuk op de injectieplaats (pruritus op de injectieplaats)		vaak	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie			
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen	
	bloeding op de injectieplaats		vaak		
	algemene verslechtering van de fysieke toestand		zeer vaak		
	irritatie		vaak		
	overmatige groei van weefsels of organen (hypertrofie)			soms	
Onderzoeken	veranderingen op ECG (QT-verlenging)	niet bekend			
	verlaagde verhouding tussen het volume van de rode bloedcellen en het totale bloedvolume (hematocriet verlaagd)	vaak			
	verlaagd gehalte aan hemoglobine in het bloed	vaak			
	verlies van botmassa	niet bekend	zeer vaak	niet bekend	
	verhoogd gehalte aan ureum in het bloed	vaak	niet bekend	niet bekend	
	verhoogd gehalte aan urinezuur in het bloed	soms	niet bekend	niet bekend	
	verhoogd gehalte aan creatinine in het bloed	vaak	niet bekend	niet bekend	
	toegenomen rode bloedcelsedimentatiesnelheid	soms		soms	
	verhoogd gehalte aan calcium in het bloed	soms	niet bekend	niet bekend	
	verhoogd gehalte aan alkaline-fosfatase in het bloed	vaak			
	verhoogd gehalte aan lactaatzuurdehydrogenase in het bloed	zeer vaak			
	verhoogd gehalte prostaat specifieke antigeen (PSA) in het bloed	vaak			
	verhoogd gehalte ALT (leverenzym)	vaak			
	verhoogd gehalte AST (leverenzym)	zeer vaak			
	verhoogd gehalte gammaglutamyltransferase (enzym)	vaak			
	afwijkingen van het hartfilmpje (ECG)	vaak	niet bekend		
	tekenen van bloedtekort door vernauwd of afgesloten bloedvat in ECG (tekenen myocard ischemie in ECG)	niet bekend	niet bekend		
		verhoogd gehalte aan testosteron in het bloed	soms		
		abnormale leverfunctietest	soms	vaak	niet bekend
		aantal bloedplaatjes verlaagd	soms	niet bekend	
	verlaagd gehalte aan	niet bekend	niet bekend		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie			
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen	
	kalium in het bloed				
	eiwit (proteïne) in urine	soms			
	aantal witte bloedcellen verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend	
	aantal witte bloedcellen verlaagd	niet bekend	niet bekend		
	hogere waarden uit bloedstollingstijd-testen (PT verlengd)	niet bekend	niet bekend		
	hogere waarde uit bloedstollingstijd-testen (geactiveerde partiele tromboplastine tijd (APTT) verlengd)	niet bekend	niet bekend		
	verhoogd gehalte transaminase (enzym) in het bloed	vaak			
	hartuis	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
	LDL toegenomen	niet bekend	niet bekend		
	verhoogd gehalte aan triglyceriden in het bloed	niet bekend	niet bekend		
	verhoogd gehalte aan bilirubine in het bloed	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
	verhoogd aantal reticulocyten (bepaalde bloedcellen)	soms			
	verhoogde lichaamstemperatuur		soms		
	positieve test op bloed in de ontlasting (occult bloed)		vaak		
	abnormale uitslagen van laboratorium-onderzoek		soms		
	aanwezigheid van antinucleaire antilichamen in het bloed			soms	
	<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	botbreuk (fractuur)	soms		
		gebroken wervel (wervelfractuur)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
hoofdletsel		soms			
vallen		soms			
omsluiting (occlusie) van hulpmiddel		soms			
<i>Chirurgische en medische verrichtingen</i>	chirurgische verwijdering tumor (tumor excisie)	soms			
	chirurgische verwijdering van poliep uit de blaas (transurethrale blaasresectie)	soms			
	vergruizing van niersteen (lithotripsie)	soms			

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg blijft 24 uur stabiel bij een temperatuur beneden 25°C. Het is echter aanbevolen om het onmiddellijk te gebruiken.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de doos en op de injectiespuit na "EXP." Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is leuproreline-acetaat.
- De andere stoffen in het poeder voor suspensie voor injectie zijn: gelatine, copolymeer (DL-melkzuur / glycolzuur 75:25), mannitol (E421).
- De andere stoffen in het oplosmiddel voor suspensie voor injectie zijn: carmellose-natrium, mannitol (E421), polysorbaat 80 (E433) en water voor injectie.

Hoe ziet Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg injectiespuiten zijn per stuk verpakt. Een verpakking bevat 1 voorgevulde tweekamerspuit met 3,75 mg leuproreline-acetaat en 1 ml oplosmiddel voor bereiding van de suspensie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Registratiehouder/ompakker:

Eureco-Pharma B.V.

Boelewerf 2

2987 VD Ridderkerk

Fabrikant:

Takeda Pharmaceutical Company Ltd

Japan

In het register ingeschreven onder:

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

RVG 116050//30197 L.v.H.: Griekenland

Het product uit deze bijsluiter wordt in het land van herkomst op de markt gebracht onder de naam:

Elityran 1 Month Depot (DPS)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in februari 2024

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen <http://www.cbg-meb.nl>.

INFORMATIE VOOR DE BEROEPSGROEP

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg bevat 3,75 mg leuproreline-acetaat in de vorm van steriele, gelyofiliseerde micropartikels.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is bestemd voor de behandeling van matige tot ernstige endometriose. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg kan worden toegepast bij leiomyomata uteri (vleesbomen), echter uitsluitend als pre-operatieve behandeling. De duur van de behandeling dient bij deze indicaties te worden beperkt tot 6 maanden.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is bestemd voor de behandeling van lokaal uitgebreid en gemetastaseerd prostaatcarcinoom, waarbij verlaging van de testosteronspiegels tot castratieniveau vereist is.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is eveneens bestemd voor de behandeling van ideopatische centrale pubertas praecox (meisjes jonger dan 9 jaar chronische leeftijd, jongens jonger dan 10 jaar chronische leeftijd).

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 3,75 mg eens per maand subcutaan of intramusculair. De plaats van de injectie bij de patiënt dient te worden gevarieerd.

Voor de behandeling van ideopatische centrale pubertas praecox dient de dosering individueel aangepast te worden. Met deze Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot formulering is het niet mogelijk de dosering individueel aan te passen. De aanbevolen startdosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en is weergegeven in onderstaande tabel:

lichaamsgewicht	startdosering
< 20 kg	1,875 mg
20 - 30 kg	2,5 mg
> 30 kg	3,75 mg

In de meeste gevallen voldoet een onderhoudsdosering van 3,75 mg/maand.

De dosering kan worden aangepast op geleide van de farmacodynamische parameters en het klinisch effect. Derhalve dienen de serumconcentraties van LH (LH-respons en eventueel ook FSH na GnRH stimulatie), E2 dan wel testosteron en de lengte en gewicht elke drie maanden te worden gecontroleerd.

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH-analogen voor prostaatkanker wordt de behandeling daarmee meestal voortgezet nadat castratie resistente prostaatkanker (CRPC) is vastgesteld. Men wordt verwezen naar de desbetreffende richtlijnen.

Pediatrische patiënten

De behandeling van kinderen met leuproreline-acetaat moet plaatsvinden onder specialistische begeleiding van de kinderendocrinoloog.

Het doseringsschema dient individueel te worden aangepast.

De aanbevolen startdosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Kinderen met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg

Een suspensie van 44,1 mg microcapsules met gereguleerde afgifte (3,75 mg leuproreline-acetaat) in 1 ml vehiculumoplossing wordt eenmaal per maand toegediend als enkele subcutane injectie.

Kinderen met een lichaamsgewicht < 20 kg

In deze zeldzame gevallen moet de volgende dosering worden toegediend op basis van de klinische activiteit van de centrale pubertas praecox:

Eenmaal per maand wordt 0,5 ml (1,88 mg leuproreline-acetaat) toegediend als enkele subcutane injectie. Het restant van de suspensie moet worden weggedaan. De gewichtstoename van het kind moet worden gemonitord.

Afhankelijk van de activiteit van de centrale pubertas praecox kan het nodig zijn om de dosering te verhogen bij onvoldoende onderdrukking (klinische aanwijzingen zijn bv. spotting of onvoldoende gonadotropine-onderdrukking bij de LHRH-test). De toe te dienen minimale effectieve maandelijkse dosis moet dan door middel van de LHRH-test worden vastgesteld.

Bij intramusculaire toediening van leuproreline-acetaat in hogere doseringen dan aanbevolen werden vaak steriele abcessen op de injectieplaats waargenomen. Daarom moet in dergelijke gevallen het geneesmiddel subcutaan worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen wordt de laagst mogelijke injectievolumes bij kinderen te gebruiken om het ongemak bij de intramusculaire/subcutane injectie te verminderen.

De behandelingsduur hangt af van de klinische parameters bij aanvang van of gedurende de behandeling (prognose van de uiteindelijke lengte, groeisnelheid, botleeftijd en/of voorlopende botleeftijd) en wordt besloten door de behandelende kinderarts samen met de wettige voogd en indien mogelijk het behandelde kind. De botleeftijd moet tijdens de behandeling om de 6-12 maanden worden gemonitord.

Bij meisjes met een botmaturatie boven de 12 jaar en jongens met een botmaturatie boven de 13 jaar moet stopzetting van de behandeling worden overwogen, rekening houdend met de klinische parameters.

Bij meisjes moet vóór aanvang van de behandeling zwangerschap worden uitgesloten. Het optreden van zwangerschap tijdens de behandeling kan in het algemeen niet worden uitgesloten. In dergelijke gevallen moet medisch advies worden ingewonnen.

NB:

Het toedieningsinterval moet 30 ± 2 dagen zijn om te voorkomen dat opnieuw de symptomen van pubertas praecox optreden.

Wijze van toediening

Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg dient alleen bereid, gereconstitueerd en toegediend te worden door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met deze procedures.

4.3. Contra-indicaties

- overgevoeligheid voor de werkzame stof leuproreline-acetaat, vergelijkbare nonapeptiden of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- vrouwen die zwanger zijn of die zwanger willen worden;
- het geven van borstvoeding;
- patiënten met hormoonongevoelige tumoren en na orchidectomie.

Bij meisjes met centrale pubertas praecox:

- zwangerschap en lactatie
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH agonisten, zoals leuproreline-acetaat, is er een verhoogd risico op depressie, die ernstig kan zijn. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij het optreden van symptomen moet een geschikte behandeling worden ingezet.

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.

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.

Bij de vrouw

Behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg dient onder specialistische begeleiding te geschieden.

Alvorens de behandeling te starten dient te worden onderzocht of de patiënte zwanger is. In geval van twijfel dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. Orale contraceptiva en andere contraceptiemaatregelen op hormonale basis dienen vóór de aanvang van de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg te worden gestaakt. Tijdens de behandeling dienen andere (niet hormonale) methoden van contraceptie te worden gebruikt. De behandeling dient te worden gestaakt zodra zwangerschap wordt geconstateerd.

Tijdens de vroege fase van de behandeling kan een toename van de klachten en symptomen optreden, als gevolg van een tijdelijke stijging van de geslachtshormonen. Deze zullen verdwijnen bij het voortzetten van de therapie.

Verlies van botmineraaldichtheid (BMD) kan verwacht worden bij de natuurlijk optredende menopauze. Daarom kan dit ook optreden bij een medisch geïnduceerde hypo-oestrogene status.

Waarschijnlijk veroorzaakt het gebruik van LHRH-agonisten vermindering van de BMD met gemiddeld 1% per maand gedurende een 6 maanden durende behandelingsperiode. Met elke 10% verlies van botmineraaldichtheid wordt de kans op fracturen met 2-3 keer verhoogd. Verlies van BMD is reversibel gebleken na het voltooien van een behandeling van zes maanden. Klinisch onderzoek liet een verlies van BMD zien van 3.2% na 6 maanden en 6.3% na 12 maanden behandeling met leuproreline monotherapie. Het is aangetoond dat bij patiënten die leuproreline krijgen voor de behandeling van endometriose, door de toevoeging van hormonale substitutietherapie het verlies van botmineraaldichtheid en het optreden van vasomotore symptomen worden beperkt (zie ook rubriek 4.8).

De oorzaak van abnormale vaginale bloedingen dient te worden vastgesteld voordat een behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg wordt begonnen.

Bij de man:

Prostaatkanker

Opvlammingseffect

De behandeling van patiënten met prostaatcarcinoom dient onder adequate controle te geschieden door een arts die bekend is met hormonale therapie. Tijdens de eerste weken kan een toename van de klachten en verslechtering van de symptomen optreden ten gevolge van een aanvankelijke stijging van de serumtestosteronspiegel. Een klein aantal patiënten kan tijdelijk last krijgen van toegenomen botpijn, welke symptomatisch kan worden behandeld. Net als bij andere LHRH-agonisten zijn enkele gevallen van ureterobstructie en ruggenmergcompressie voorgekomen, wat kan leiden tot paralyse met of zonder fatale gevolgen.

Patiënten met urinewegobstructie ten gevolge van metastasering moeten de eerste weken goed geobserveerd worden. Bij deze patiënten zijn orchidectomie en behandeling met oestrogeen veiliger. Patiënten met metastasen in de wervels dienen in het begin van de therapie met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg nauwlettend te worden geobserveerd (zie rubriek 4.8). Een tijdelijke gecombineerde behandeling met een anti-androgeen op geleide van het klinisch beeld kan in die fase worden overwogen.

Bij patiënten, waarbij behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg een zeker risico kan betekenen, kan worden overwogen om de behandeling, gedurende de periode van 2 weken te beginnen met de éénmaaldaagse dosering van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma in plaats van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg. Indien de éénmaaldaagse dosering goed wordt verdragen, kan worden overgegaan op Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg.

Het effect van leuproreline op botlaesies kan beoordeeld worden aan de hand van botskans.

Metabole veranderingen

Het gebruik van androgeendepriatietherapie, waaronder GnRH-agonisten, kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op metabole veranderingen zoals hyperglykemie, diabetes, hyperlipidemie en niet-alcoholische leververvetting. Hyperglykemie kan het ontwikkelen van diabetes mellitus of verslechtering van de glykemische controle bij patiënten met diabetes betekenen. Patiënten met een verhoogd risico moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van het metabool syndroom waaronder ook op lipiden, bloedglucose en/of HbA1c, en behandeld worden volgens de huidige klinische praktijk.

Hart- en vaatziekten

Er is een verhoogd risico op het ontwikkelen van myocardinfarct, plotselinge hartdood en beroerte gerapporteerd in verband met gebruik van GnRH-agonisten door mannen. Gebaseerd op de gerapporteerde odds ratios blijkt het risico laag te zijn. Als besloten wordt tot een behandeling voor patiënten met prostaatkanker, dient dit risico zorgvuldig geëvalueerd te worden samen met cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten die GnRH-agonisten krijgen dienen gecontroleerd te worden op symptomen en tekenen die het ontwikkelen van cardiovasculaire aandoeningen suggereren en ze dienen overeenkomstig huidige klinische praktijk behandeld te worden.

Effect op de QT-interval

Androgeendepriatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Artsen dienen de voordelen af te wegen tegen de risico's, waaronder de kans op torsade de pointes, voorafgaand aan het starten van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5).

Laboratoriumtesten

De respons op de therapie met leuproreline kan bewaakt worden door de serumspiegels van testosteron, prostaat specifiek antigeen en zure fosfatase te meten. De testosteronspiegels stijgen ten gevolge van de initiële doses en dalen daarna geleidelijk in 2 weken. Spiegels als na castratie (0,25 ng/ml) worden na 2 tot 4 weken bereikt en blijven dan gehandhaafd gedurende de gehele duur van de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg.

Er is een voorbijgaande stijging waargenomen van de zure fosfatase spiegels vroeg in de behandeling. Gewoonlijk treedt een daling op van deze verhoogde spiegels in de tweede tot vierde week van meer dan 25%.

Pediatrische patiënten:

Voor aanvang van de therapie is een exacte diagnose van idiopathische en/of neurogene centrale pubertas praecox noodzakelijk. Pseudo pubertas praecox (gonadale of adrenale tumor of hyperplasie) en gonadotrofine-onafhankelijke pubertas praecox (testis-toxicose, familiale Leydigcelhyperplasie) dienen te worden uitgesloten.

De therapie is een langetermijn behandeling die individueel aangepast wordt. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS depot 1 maand 3,75 mg moet zo nauwkeurig mogelijk met regelmatige tussenpozen van een maand worden toegediend. Indien bij uitzondering de injectiedatum een paar dagen opschuift (30 ± 2 dagen) beïnvloedt dit de resultaten van de therapie niet.

Wanneer een steriel abces op de injectieplaats (meestal gemeld na i.m. injectie van een hogere dan de aanbevolen dosering) optreedt, kan de absorptie van leuproreline-acetaat uit het depot verminderd zijn. In dat geval moeten de hormonale parameters (testosteron, estradiol) om de 2 weken worden gemonitord (zie rubriek 4.2).

Voor de behandeling van kinderen met progressieve hersentumoren moet een zorgvuldige individuele beoordeling van risico's en voordelen plaatsvinden.

Vaginale bloeding, spotting en afscheiding na de eerste injectie kan optreden als teken van hormoononttrekking bij meisjes. Vaginale bloeding na de eerste/tweede behandelmaand moet worden onderzocht.

De botmineraaldichtheid (BMD) kan tijdens GnRHa-therapie voor centrale pubertas praecox afnemen. Echter na stopzetting van de behandeling blijft verdere toename van de botmassa behouden en lijkt de piekbotmassa in de late adolescentie niet door de behandeling te worden beïnvloed.

Na stoppen van de GnRH-behandeling kan een verschoven femorale epifyse worden gezien. De veronderstelde verklaring is dat de lage concentraties estrogeen tijdens behandeling met GnRHagonisten de epifysairschijf verzwakken. De toegenomen groeisnelheid na het stoppen van de behandeling leidt vervolgens tot een verlaging van de schuifkracht die nodig is om de epifyse te verplaatsen.

Afwijken van het doseringsschema of inadequade dosering kan leiden tot een ontoereikende controle van het puberale proces. De consequenties van een slechte controle zijn het terugkeren van tekenen van pubertijd, zoals menstruatie, borstontwikkeling of testiculaire groei. Wanneer de therapeutische dosis vastgesteld is, keren de gonadotropine- en geslachtshormoonconcentraties terug naar prepuberale niveaus.

De lange termijn gevolgen van inadequade controle van de steroïdsecretie door de gonaden zijn niet bekend. Een verdere compromittering van een volwassen gestalte is mogelijk.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien een androgeendeprivatiebehandeling het QT-interval kan verlengen, dient er een zorgvuldige beoordeling plaats te vinden van het gelijktijdige gebruik van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, zoals klasse IA (bv. quinidine, disopyramide) of klasse III (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) anti-aritmica, methadon, moxifloxacin, antipsychotica, enz. (zie rubriek 4.4).

Bij kinderen kan er een interactie met groeihormonen optreden. Dit heeft een effect op de groei van de ovaria. Bij een eventuele gelijktijdige behandeling dient zorgvuldige controle plaats te vinden. Geslachtshormonen gaan de werking van leuproreline tegen. Deze middelen dienen dus niet gelijktijdig te worden voorgeschreven.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zie rubriek 4.3 Contra-indicaties.

Zwangerschap

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is gecontraïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van leuproreline bij zwangere vrouwen om de schadelijkheid te beoordelen. De huidige beperkte ervaring van het gebruik van leuproreline tijdens de zwangerschap geeft geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op congenitale malformaties. Echter dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond als gevolg van de farmacodynamische activiteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Om deze reden moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg begint.

Borstvoeding

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is gecontraïndiceerd voor gebruik in de lactatieperiode. Het is niet bekend of leuproreline overgaat in de moedermelk. Om deze reden moet het geven van borstvoeding worden gestopt vóór aanvang van de behandeling en mag er geen borstvoeding worden gegeven tijdens de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg.

Vruchtbaarheid

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg kan een nadelig effect op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid hebben gezien het farmacologische effect van leuproreline op de hypofyse-gonadale as (zie rubriek 5.1) en gebaseerd op bevindingen in dieren met de depot formulering. Klinische en farmacologische studies met leuproreline-acetaat en vergelijkbare middelen bij vrouwen tonen aan dat tot 24 weken van ononderbroken gebruik de suppressie van de vruchtbaarheid geheel reversibel is na discontinuering van het geneesmiddel. Er zijn geen gegevens bij mensen met betrekking tot de mannelijke vruchtbaarheid na behandeling met leuproreline-acetaat.

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

Er zijn geen aanwijzingen dat Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg het reactievermogen nadelig zou beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

Lange termijn blootstelling (6 – 12 maanden) aan leuproreline kan leiden tot osteoporose (zie ook rubriek 4.4).

Bij de man:

Bij patiënten die nog niet eerder behandeld werden met hormonen treedt gewoonlijk tijdens de eerste week van de behandeling een verhoging op van de testosteronspiegels boven baseline, die aan het eind van de tweede week van de behandeling is afgenomen naar baseline niveau of lager. Niettemin vormt het risico van tijdelijke exacerbaties van symptomen van prostaatkanker gedurende de eerste behandelingsweken een bron van zorg bij patiënten met vertebrale metastases en/of obstructieve uropathie of hematurie. Hierbij kan verergering leiden tot neurologische problemen zoals tijdelijke zwakte en/of paresthesieën van de benen of verslechtering van de urinaire symptomen (zie ook rubriek 4.4).

Bij de vrouw:

Bij patiënten kunnen gedurende de eerste weken van de behandeling een toename van de klachten en symptomen optreden als gevolg van een tijdelijke stijging van de estradiolspiegels.

Pediatrische patiënten:

Bij kinderen kan in de eerste fase van de therapie een kortdurende stijging van de geslachtshormoonconcentratie optreden. Deze wordt gevolgd door een afname naar prepuberale waarden. Vanwege dit farmacologische effect kunnen bijwerkingen met name aan het begin van de behandeling optreden.

Bijwerkingen treden op in de volgende frequenties: 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 ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische studies waargenomen of zijn gemeld uit postmarketing surveillance met deze of met andere Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma-formuleringen.

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	infectie	niet bekend	soms	soms
	rhinitis	soms	soms	soms
	vaginale infectie		zeer vaak	vaak
	bronchitis	vaak		
	urine­weginfectie	vaak	vaak	niet bekend
	abces	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	geïnfectedeerde cysten	soms		
	virale infectie	soms		
	candidiasis	soms	vaak (vulvo-vaginaal)	
	sepsis	soms		
	influenza		vaak	soms
	faryngitis	niet bekend	vaak	soms
	pneumonie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	sinusitis			soms
	bovenste luchtweginfectie		soms	
	huidschimmelinfectie	soms		
	pyelonefritis		soms	
steenpuist		soms		
nasofaryngitis		vaak		
<i>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	neoplasma	soms	soms	soms (cervix neoplasma)
	pseudolymfoom	soms		
	huidcarcinoom	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	borst neoplasma		soms	
<i>Bloed- en</i>	leukopenie		soms	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
<i>lymfestelselaandoening en</i>				
	anemie	vaak	niet bekend	
	lymfadenopathie		soms	
	eosinofilie	soms		
	anemie door ijzergebrek		vaak	
	coagulopathie		soms	
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>	overgevoeligheid	soms		soms
	anafylactische reactie	niet bekend	niet bekend	zeer zelden
	algemene allergische reacties (koorts, uitslag, zoals jeuk)			zeer zelden
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Goiter – vergroting van de schildklier	niet bekend	niet bekend	soms
	hypofysaire apoplexie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	thyroiditis		vaak	
	voortijdige puberteit			soms
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	anorexie	vaak	soms	
	diabetes mellitus	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	toegenomen eetlust	vaak	zeer vaak	soms
	hyperglykemie	soms		
	hypoglykemie	soms	niet bekend	niet bekend
	dehydratie	soms	niet bekend	niet bekend
	hyperlipidemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hypercholesterolemie		vaak	
	hyperfosfatemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hypoproteïnemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	abnormale gewichtstoename	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	abnormaal gewichtsverlies	vaak	zeer vaak	
	verminderde eetlust		vaak	
vertraagde groei			vaak	
<i>Psychische stoornissen</i>	stemmingswisselingen -lange termijn -korte termijn	vaak soms	vaak zeer vaak	vaak soms
	nervositeit	niet bekend	zeer vaak	soms
	verminderd libido	zeer vaak	zeer vaak	
	toename van het libido	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	slapeloosheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	slaapstoornis	soms	vaak	niet bekend
	depressie -lange termijn -korte termijn	vaak vaak	vaak zeer vaak	vaak soms
	angst	vaak	vaak	niet bekend
	waanideeën	niet bekend	soms	niet bekend
	verwarring		vaak	
	zelfmoordgedachte	niet bekend	niet bekend	
	zelfmoordpoging	niet bekend	niet bekend	
	emotionele labiliteit		zeer vaak	vaak

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	persoonlijkheidsstoornis		soms	
	ernstige depressie		vaak	
	abnormale gedachten		vaak	
	euforische stemming		soms	
	vijandigheid		vaak	
	apathie		soms	
	agitatie		vaak	
	schreeuwen		soms	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	duizeligheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	hoofdpijn	vaak	zeer vaak	vaak Net als bij andere geneesmiddelen in deze klasse zijn na eerste toediening aan patiënten met een hypofyseadenoom zeer zeldzame gevallen van hypofyseapoplexie gemeld.
	paresthesie	vaak	vaak	niet bekend
	lethargie	vaak	niet bekend	niet bekend
	slaperigheid	vaak	vaak	soms
	geheugenstoornis	vaak	vaak	niet bekend
	geheugenverlies		vaak	
	amnesie		vaak	
	smaakstoornissen	vaak	soms	niet bekend
	hypoesthesie	vaak	vaak	niet bekend
	syncope	niet bekend	vaak	soms
	migraine		zeer vaak	
	hypertonie		vaak	
	ataxie		soms	
	tremor	soms	vaak	
	enkelvoudige partiële toevallen	soms		
	hyperkinesie		vaak	soms
	perifere neuropathie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	cerebraal vasculaire toeval	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	bewustzijnsverlies	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	transient ischemic attack (TIA)	niet bekend	niet bekend	
	paralyse	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	neuromyopathie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
convulsie	niet bekend	niet bekend	niet bekend	
posturale duizeligheid		vaak		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	abnormale coördinatie		vaak	
	lokale convulsies		vaak	
	idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Oogaandoeningen				
	troebel zien	vaak	vaak	niet bekend
	oogaandoeningen	niet bekend	soms	niet bekend
	visusstoornis	niet bekend	vaak	niet bekend
	amblyopie	soms	vaak	niet bekend
	droge ogen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	pijn aan de ogen		soms	
	conjunctivitis		vaak	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				
	oorpijn	soms	soms	
	draaiduizeligheid	soms	vaak	
	tinnitus	soms	vaak	niet bekend
	gehoorstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	doofheid		vaak	
	bewegingsziekte		vaak	
	zwellen van het oor		vaak	
Hartaandoeningen				
	congestief hartfalen	vaak	niet bekend	
	aritmieën	vaak	niet bekend	niet bekend
	myocardinfarct	vaak	niet bekend	
	angina pectoris	vaak	niet bekend	
	ventriculaire extrasystolen	soms		
	tachycardie	niet bekend	vaak	niet bekend
	hartfalen	soms		
	bradycardie	soms	niet bekend	soms
	plotselinge hartdood	niet bekend		
	atrioventriculair blok	soms		
	palpitatie		vaak	
Bloedvataandoeningen				
	opvliegers	zeer vaak	zeer vaak	niet bekend
	vasodilatatie	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	angiopathie	soms		
	lymfoedeem	vaak	niet bekend	niet bekend
	hypertensie	vaak	vaak	soms
	tromboflebitis	vaak		
	flebitis	niet bekend	niet bekend	
	trombose	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	aneurysma	soms		
	circulatoire collaps	soms		
	overmatig blozen	zeer vaak		
	hematoom	soms		
	hypotensie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	spataderen	niet bekend	niet bekend	
	slechte perifere circulatie	soms		
	perifeer vaatlijden			soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en				
	pleurawrijven	vaak	niet bekend	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
<i>mediastinumaandoening en</i>				
	longfibrose	vaak	niet bekend	
	bloedneus	soms	vaak	soms
	dyspneu	vaak	vaak	niet bekend
	hemoptysis	soms	niet bekend	
	emfyseem	soms		
	dysfonie		soms	
	hoest	soms	vaak	niet bekend
	astma	vaak		soms
	COPD (chronische obstructieve pulmonaire disease)	soms		
	pleurale effusie	niet bekend	niet bekend	
	longinfiltratie	niet bekend	niet bekend	
	ademhalingsstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	sinuscongestie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	acut pulmonair oedeem	vaak		
	longembolie	niet bekend	niet bekend	
	interstitiële longziekte	niet bekend	niet bekend	
	verhoogde speekselvloed		vaak	
	laryngospasme		soms	
	orofaryngeale pijn		vaak	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	obstipatie	vaak	vaak	soms
	misselijkheid	vaak	zeer vaak	vaak
	kokhalzen		vaak	
	braken	vaak	vaak	vaak
	gastritis	soms	vaak	
	maagdarmbloedingen	vaak	niet bekend	niet bekend
	opgezetten buik	vaak	vaak	niet bekend
	diarree	vaak	vaak	niet bekend
	dysfagie	niet bekend	niet bekend	soms
	dyspepsie		vaak	soms
	bloedend tandvlees		soms	
	droge mond	niet bekend	vaak	niet bekend
	buikpijn		vaak (hoog en laag)	vaak
	zweren aan de twaalfvingerige darm	niet bekend	niet bekend	
	maagdarmstoornissen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	maagzweren	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	rectale poliepen	niet bekend	niet bekend	
	flatulentie		vaak	
	gingivitis		vaak	soms
	stomatitis		vaak	
	melena		vaak	
	colitis		soms	
	onaangenaam gevoel in de buik		vaak	
tongaandoening		vaak		
buikkramp			vaak	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	abnormale leverfunctie	niet bekend	vaak	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	ernstige leverschade	niet bekend	niet bekend	
	cholestatische hepatitis	soms		
	hepatocellulaire beschadiging	soms		
	geelzucht	niet bekend	niet bekend	
	gevoeligheid van de lever		soms	
	hepatische steatose		vaak	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	erytheem	vaak	vaak	
	haaruitval	vaak	vaak	soms
	echymose	vaak	vaak	niet bekend
	huiduitslag	soms	vaak	vaak
	maculopapulaire huiduitslag	soms	soms	
	droge huid	soms	vaak	niet bekend
	overgevoeligheid voor licht	niet bekend	soms	niet bekend
	urticaria	niet bekend	vaak	niet bekend
	overmatig zweten	zeer vaak	zeer vaak	niet bekend
	dermatitis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	huidreacties	vaak	vaak	
	abnormale haargroei	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	haarziekte	soms	vaak	soms
	jeuk	vaak	vaak	niet bekend
	ontkleuring van de huid		soms	
	nachtzweeten	soms	vaak	
	pigmentatie aandoening	niet bekend	vaak	niet bekend
	huidlesie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	koud zweet	soms		
	acne		zeer vaak	vaak
	seborroe		vaak	
	abnormale lichaamsgeur		soms	vaak
	hirsutisme		vaak	soms
	eczeem		vaak	
	nagelaandoening		vaak	soms
	huidaandoening		soms	
	huidnodule		vaak	
	bulleuze dermatitis		vaak	
	erythema multiforme			vaak
	striae			vaak
	zwellings in het gezicht	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	huiduitslag met puisten			vaak
	hypertrofie van de huid			soms
	purpura			soms
	leukoderma			soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoening en				
	botpijn	zeer vaak	vaak	
	myalgie	vaak	vaak	soms
	botzwellings	vaak	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	gewrichtsaandoeningen	niet bekend	vaak	soms
	artralgie	vaak	zeer vaak	soms
	rugpijn	vaak	zeer vaak	
	artritis		soms	
	spierzwakte	zeer vaak	vaak	
	spiertrekking		vaak	
	pijn in de extremiteiten	vaak		
	spierspasmen	vaak	vaak	
	spondylitis ankylopoëtica	niet bekend	niet bekend	
	tenosynovitis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	pijn in de nek		vaak	
	osteoartritis		vaak	
	stijve nek		vaak	
	stijfheid van de skeletspieren		vaak	
	periartritis		vaak	
	myopathie			soms
	osteoporose	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen				
	urine-incontinentie	soms	soms	soms
	dysurie	vaak	vaak	
	pollakisurie	soms	vaak	niet bekend
	plotseling (dringend) moeten urineren	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hematurie	vaak	niet bekend	niet bekend
	nocturie	zeer vaak	vaak	
	urineretentie	soms		
	mictiestoornis	soms		
	spasmen van de blaas	niet bekend	niet bekend	
	urinewegaandoening	niet bekend	niet bekend	
	obstructie van de urineweg	niet bekend	niet bekend	
	polyurie	soms		
	pijn aan de nieren		vaak	
Voortplantingsstelsel-en borstaandoeningen				
	gynaecomastie	vaak		vaak
	gevoelige borsten	vaak	niet bekend	niet bekend
	verandering van de borsten		vaak	vaak
	erectiele disfunctie	zeer vaak		
	testikelatrofie	vaak		niet bekend
	testikelpijn	soms		
	groter worden van de borsten	soms	vaak	soms
	pijnlijke borsten	niet bekend	zeer vaak	soms
	bekkenpijn		vaak	
	stoornis aan de testikels	zeer vaak		niet bekend
	zwellling van de penis	niet bekend		
	stoornissen van de penis	niet bekend		
	pijnlijke prostaat	niet bekend		niet bekend
	blaarvorming aan de penis	vaak		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	vaginale bloedingen		soms	vaak
	dysmenorroe		vaak	soms
	menstruatiestoornissen		soms	soms
	gespannen borsten		soms	
	borstatrofie		vaak	
	genitale afscheiding		vaak	vaak
	vaginale afscheiding		vaak	vaak
	galactorroe		vaak	
	metrorragie		vaak	niet bekend
	menopauzale symptomen		vaak	
	pijnlijke coitus		vaak	
	uterusaandoening		soms	
	vaginitis		zeer vaak	vaak
	menorragie		vaak	niet bekend
	cervixpijn		zeer vaak	
	baarmoederhalsafwijking			soms
	verworven feminisatie			soms
	spotting			vaak
				<p><i>NB:</i> In het algemeen moet het optreden van vaginale spotting bij voortzetting van de behandeling (na een mogelijke onttrekkingsbloeding in de eerste behandelmaand) worden gezien als een teken van mogelijke onderdosering. De hypofyseonderdrukking moet door een LHRH-test worden bepaald</p>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	pijn	vaak	zeer vaak	vaak
	pijn op de borst	vaak	vaak	niet bekend
	oedeem	vaak	vaak	niet bekend
	perifeer oedeem	zeer vaak	vaak	soms
	gravitatie-oedeem	soms		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	oedeem op de injectieplaats	vaak		
	droge slijmvliezen	soms		
	asthenie	vaak	zeer vaak	niet bekend
	moeheid	zeer vaak	vaak	
	koorts	vaak	vaak	soms
	reactie op de injectieplaats	zeer vaak	vaak	vaak
	ontsteking op de injectieplaats	vaak	niet bekend	niet bekend
	overgevoeligheid op de injectieplaats		soms	
	verdikking op de injectieplaats	vaak	soms	
	pijn op de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	verharding van de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	(steriel) abces op de injectieplaats	vaak	niet bekend	niet bekend
	zwellings op de injectieplaats	vaak		
	hematomen op de injectieplaats	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	irritatie op de injectieplaats	soms		
	koude rillingen	vaak	vaak	niet bekend
	nodule	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	dorst	niet bekend	vaak	niet bekend
	malaise	soms	vaak	
	influenza-achtige ziekte	vaak		
	verstoorde manier van lopen	soms		
	ontsteking	niet bekend	niet bekend	
	bekkenfibrose	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	het heet hebben		zeer vaak	
	gezichtsoedeem		soms	
	gegeneraliseerd oedeem		vaak	
	pruritis op de injectieplaats		vaak	
	bloeding op de injectieplaats		vaak	
	algemene verslechtering van de fysieke toestand		zeer vaak	
	irritatie		vaak	
	hypertrofie			soms
<i>Onderzoeken</i>	QT-verlenging	niet bekend		
	hematocriet verlaagd	vaak		
	hemoglobine verlaagd	vaak		
	verlies van botmassa	niet bekend	zeer vaak	niet bekend
	bloedureum verhoogd	vaak	niet bekend	niet bekend
	bloedurinezuur verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	bloedcreatinine verhoogd	vaak	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	toegenomen rode bloedcelsedimentatiesnelheid	soms		soms
	bloedcalcium verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	bloedalkaline-fosfatase verhoogd	vaak		
	bloedlactaatzuurdehydrogenase verhoogd	zeer vaak		
	PSA toegenomen	vaak		
	ALT toegenomen	vaak		
	AST toegenomen	zeer vaak		
	gammaglutamyltransferase toegenomen	vaak		
	ECG afwijkingen	vaak	niet bekend	
	tekenen myocard ischemie in ECG	niet bekend	niet bekend	
	bloed testosteron toegenomen	soms		
	abnormale leverfunctietest	soms	vaak	niet bekend
	aantal bloedplaatjes verlaagd	soms	niet bekend	
	bloedkalium verlaagd	niet bekend	niet bekend	
	proteïne in urine	soms		
	aantal witte bloedcellen verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	aantal witte bloedcellen verlaagd	niet bekend	niet bekend	
	PT verlengd	niet bekend	niet bekend	
	geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) verlengd	niet bekend	niet bekend	
	transaminase toegenomen	vaak		
	hartruis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	LDL toegenomen	niet bekend	niet bekend	
	bloedtriglyceriden verhoogd	niet bekend	niet bekend	
	bloedbilirubine verhoogd	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	aantal reticulocyten verhoogd	soms		
	verhoogde lichaamstemperatuur		soms	
	positieve test op occult bloed		vaak	
	abnormale uitslagen van laboratoriumonderzoek		soms	
	aanwezigheid van antinucleaire antilichamen			soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	fractuur	soms		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	wervelfractuur	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hoofdletsel	soms		
	vallen	soms		
	occlusie van hulpmiddel	soms		
<i>Chirurgische en medische verrichtingen</i>	tumor excisie	soms		
	transurethrale blaasresectie	soms		
	lithotripsie	soms		

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 klinische ervaring met het effect van een acute overdosering van leuproreline depot. In geval van overdosering, dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden en wordt symptomatisch ondersteunende behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadotropine releasing hormoonanaloga, ATC code: L02AE02

Het actieve bestanddeel van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg is leuproreline, een synthetisch nonapeptide. Dit nonapeptide is een analogon van het natuurlijke, in de hypothalamus geproduceerde hormoon LH-RH (gonadoreline, "gonadotropin-releasing hormone"). Leuproreline kan de groei van bepaalde hormoonafhankelijke tumoren remmen alsmede atrofie van de voortplantingsorganen veroorzaken.

Tot nu toe zijn er geen gegevens over de vorming van antistoffen na langdurige behandeling.

Leuproreline heeft een stimulerende werking op de afgifte van luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FSH) door de hypofyse. Aanvankelijk zullen de LH- en FSH-spiegels daarom toenemen, hetgeen leidt tot een voorbijgaande stijging van oestrogeenspiegels bij premenopauzale vrouwen. Voortgezet gebruik leidt echter tot afgenomen spiegels van LH, FSH en oestrogenen, waarbij bij premenopauzale vrouwen de oestrogeenconcentraties tot het niveau bij postmenopauzale vrouwen worden verminderd. Deze hormonale veranderingen treden binnen één maand op en blijven gedurende de duur van de therapie in de aanbevolen dosering gehandhaafd.

Analoog aan de toepassing van leuproreline bij de vrouw treedt ook bij de man een voorbijgaande stijging van de LH- en FSH- spiegels op die resulteert in een verhoging van de testosteronsecretie. Voortgezet gebruik van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg leidt echter tot afgenomen spiegels van LH en FSH, waarbij de testosteronproductie daalt tot op castratieniveau. Deze effecten treden op binnen 2 tot 4 weken na aanvang van de behandeling en blijven gedurende de duur van de therapie gehandhaafd.

Leuproreline oefent derhalve een specifieke werking uit op de hypofysaire gonadotropinen en de menselijke voortplantingsorganen. Deze specificiteit vermindert de kans op vooral cardiovasculaire bijwerkingen, die bij oestrogenen optreden, zoals na gebruik van diethylstilbestrol; eveneens vermindert de kans op andere afgeleide bijwerkingen, zoals: gynaecomastie en aandoeningen van de lever en de galblaas, trombo-embolie en oedeem. Het staken van de therapie resulteert in een herstel van de normale activiteit van het hypofyse-gonadesysteem, waarmee de behandeling reversibel is.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg biedt een alternatief voor patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom bij wie toediening van oestrogenen resulteert in een verhoogd risico.

Bij patiënten met gemetastaseerd castratie resistente prostaatkanker (CRPC) is uit klinische studies gebleken dat voortgezet gebruik van GnRH agonisten, zoals leuproreline, naast de toepassing van middelen, zoals de androgeen remmers abiraterone acetaat en enzalutamide, de taxanen docetaxel en cabazitaxel en de radio-farmaceutische Ra-223, zinvol kan zijn.

Pediatrische patiënten

Reversibele onderdrukking van de afgifte van gonadotropine door de hypofyse treedt op, gevolgd door een verlaging van het estradiol (E2) of testosteron naar prepuberale waarden.

Aanvankelijke gonadale stimulatie (flare-up) kan vaginale bloeding veroorzaken bij meisjes die reeds bij aanvang van de behandeling postmenarchaal zijn. Bij aanvang van de behandeling kan een onttrekkingsbloeding optreden. De bloeding stopt meestal bij voortzetting van de behandeling.

De volgende therapeutische effecten kunnen worden aangetoond:

- Onderdrukking van basale en gestimuleerde gonadotropine-concentraties naar prepuberale waarden;
- Onderdrukking van prematuur verhoogde concentraties geslachtshormoon naar prepuberale waarden en stopzetting van vroegtijdige menstruatie;
- Stopzetting/involutie van de somatische puberale ontwikkeling (Tanner-stadia);
- Verbetering/normalisatie van de verhouding van de chronologische leeftijd tot de botleeftijd;
- Preventie van progressief voorlopen van de botleeftijd;
- Vermindering en normalisatie van de groeisnelheid;
- Toename van de uiteindelijke lengte.

Het resultaat van de behandeling is de onderdrukking van de pathologische, prematuur geactiveerde hypothalamus-hypofyse-gonade-as passend bij de prepuberale leeftijd.

In een langetermijn klinisch onderzoek bij kinderen die werden behandeld met leuproreline in doses tot 15 mg/maand gedurende > 4 jaar werd na stopzetting van de behandeling hervatting van de puberale progressie waargenomen. Bij follow-up bij 20 vrouwelijke patiënten tot in de volwassenheid werd bij 80% een normale menstruatiecyclus gezien; bij 7 van de 20 patiënten werden 12 zwangerschappen gezien, waaronder meerdere zwangerschappen bij 4 patiënten.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Leuproreline is na orale toediening niet actief. De biologische beschikbaarheid na subcutane toediening is vergelijkbaar met die na intramusculaire toediening. Na éénmalige toediening van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg zijn na een maand nog detecteerbare spiegels aanwezig. Na chronische toediening treedt geen accumulatie op.

Distributie

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

Biotransformatie

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers gaf een intraveneuze bolusinjectie van 1 mg leuproreline-acetaat een gemiddelde systemische klaring van 7,6 L/u, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer drie uur, gebaseerd op een tweecompartimentenmodel.

Dierstudies hebben aangetoond dat ¹⁴C-gelabelde leuproreline-acetaat werd gemetaboliseerd in kleinere inactieve peptiden, een pentapeptide (Metaboliet I), tripeptiden (Metabolieten II en III) en een dipeptide (Metaboliet IV). Deze fragmenten kunnen verder worden gemetaboliseerd.

De plasmaconcentratie van de belangrijkste metaboliet (M-I) is gemeten in vijf prostaatkankerpatiënten na toediening van leuproreline-acetaat depot suspensie. Deze metaboliet bereikte een maximale concentratie twee tot zes uur na dosering van ongeveer 6% van de piekconcentratie van het oorspronkelijke geneesmiddel.

Eliminatie

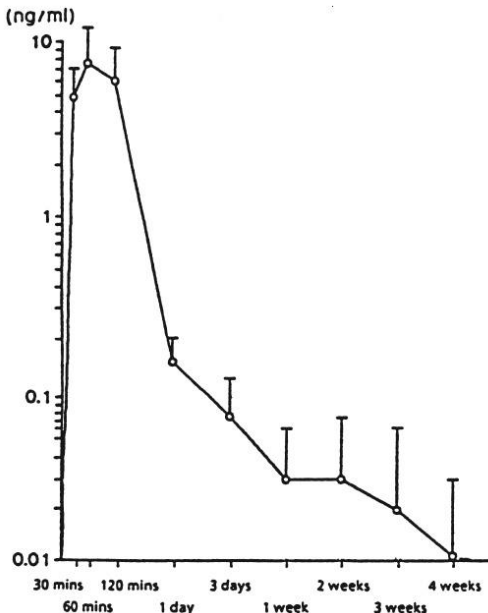
Na toediening van leuproreline-acetaat depot 3,75 mg suspensie aan drie patiënten werd minder dan 5% van de dosis uitgescheiden als leuproreline en zijn M-I-metaboliet in de urine gedurende 27 dagen.

Speciale patiëntenpopulaties

De farmacokinetiek van leuproreline-acetaat bij patiënten met verminderde lever- of nierfunctie is niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen is na vier weken de leuprorelineplasmaconcentratie hoger dan bij volwassenen die met eenzelfde dosering zijn behandeld. Figuur 1 toont de leuprorelineconcentraties in het serum na een eenmalige s.c. toediening van leuproreline-acetaat depot in een dosering van 30 µg/kg lichaamsgewicht. De piekserumconcentraties worden zestig minuten na toediening bereikt ($7,81 \pm 3,59$ ng/ml). De AUC₀₋₆₇₂ is $105,78 \pm 52,40$ ng x uur/ml.



Figuur 1: Leuprorelineconcentraties in serum na eenmalige s.c. toediening van 30 µg/kg lichaamsgewicht leuproreline-acetaat als depotformulering (n=6) (Gemiddelde ± SD)

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige toediening van leuproreline aan de rat wordt een toename van hypofysetumoren waargenomen. Dit effect treedt niet op bij de muis. Hypofysetumoren in knaagdieren zijn ook bekend voor andere LHRH-analoga. Deze waarneming wordt niet als relevant voor de mens beschouwd.

In reproductie toxiciteitsstudies in rat en konijn zijn met een enkelvoudig injectiepreparaat embryo-/foetotoxische effecten en een vertraging van de embryo-foetale ontwikkeling gevonden. Bij gebruik van een 1-maands depotpreparaat is een dosis-gerelateerde verhoging van belangrijke foetale abnormaliteiten gezien bij konijnen. In deze studies waren de gebruikte doseringen lager dan de gebruikelijke humane dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder voor suspensie voor injectie: gelatine, copolymeer (DL-melkzuur / glycolzuur 75:25), mannitol. Oplosmiddel voor suspensie voor injectie: carmellose natrium, mannitol, polysorbaat 80 en water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de doos en op de injectiespuit na "niet gebruiken na:". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Het gereconstitueerde product is stabiel gedurende 24 uur bij een temperatuur beneden 25°C. Het is echter aanbevolen het product direct na reconstitueren te worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 1 maand 3,75 mg: 1 voorgevulde tweekamerspuit bevattende 3,75 mg leuprorelineacetaat en 1 ml oplosmiddel voor reconstitutie. De injectiespuit is van glas met chloorbutyl-rubberen stoppers en een roestvrijstalen 23G naald.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Schroef de witte zuiger in de achterste stopper totdat de stopper gaat draaien.
2. Denk eraan om het luer lock-mechanisme vast te draaien door de naald met de wijzers van de klok mee te draaien totdat hij vastzit. Draai de naald niet te strak vast.
3. Houd de spuit rechtop en DUW LANGZAAM het oplosmiddel omhoog totdat de voorste stopper zich bij de blauwe lijn in het midden van de schacht bevindt.
4. Schud de injectiespuit voorzichtig om de deeltjes goed te mengen met het oplosmiddel zodat een uniforme suspensie ontstaat. De suspensie zal er melkachtig uitzien.
5. Wanneer de deeltjes blijven kleven aan de stopper, dient u met uw vinger tegen de injectiespuit te tikken.
6. Verwijder het beschermkapje rond de naald en beweeg de zuigerom lucht uit de injectiespuit te verdrijven.
7. Injecteer de gehele inhoud van de injectiespuit intramusculair of subcutaan onmiddellijk na reconstitutie, zoals u gewend bent bij een normale injectie. De suspensie zakt zeer snel uit na reconstitutie, daarom dient Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot onmiddellijk na het mixen te worden toegediend.

LET OP: Geaspireerd bloed zou zichtbaar moeten zijn net onder de luer lock-connectie.

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

Registratiehouder/ompakker:
Eureco-Pharma B.V.
Boelewerf 2
2987 VD Ridderkerk

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

In het register ingeschreven onder:
RVG 116050//30197 L.v.H.: Griekenland

Deze informatie voor de medische beroepsgroep is voor het laatst goedgekeurd in februari 2024