BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 mg bevat leuproreline-acetaat dat behoort tot de groep van geneesmiddelen die de geslachtsklieren beïnvloeden.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg bevat 11,25 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 3 maanden 11,25 mg slechts éénmaal per drie maanden te worden toegediend. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg kan zowel in de spier (intramusculair) als onderhuids (subcutaan) worden geïnjecteerd.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 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.
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg kan ook worden gebruikt als ondersteunende behandeling voor een bepaalde vorm van borstkanker (oestrogeengevoelig) bij patiënten voor de menopauze, wanneer hormoononderdrukking gewenst is.

Bij kinderen:
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 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 u heeft een chirurgische behandeling gehad, waarbij beide testes (zaadballen) 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-gediagnosticeerde vaginale bloeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Als u wordt behandeld met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot dient dit onder specialistische begeleiding te gebeuren.
- 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.

<u>Bij mannen:</u>

- Als u wordt behandeld voor prostaatcarcinoom 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 testes 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 in plaats van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot. 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 hartritmeproblemen (aritmieën) of behandeld wordt met geneesmiddelen voor deze aandoeningen. Het risico op hartritmeproblemen 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.

<u>Bij vrouwen:</u>

- Voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 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 3 maanden 11,25 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 week 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 3 maanden 11,25 mg verlies van botmassa optreden. Na het voltooien van een behandeling van zes maanden herstelt de botmassa.
- Als u abnormale vaginale bloedingen heeft, moet de oorzaak daarvan worden vastgesteld voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg wordt begonnen.

Bij kinderen:
- Voor de behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg, moet worden uitgesloten dat de vroegtijdige puberteit het gevolg is van een vergroting van of tumor in de bijnieren 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 3 maanden 11,25 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 PDS Depot 3 maanden 11,25 mg 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 hartritmeproblemen (bv. quinidine, procainamide, amiodaron en sotalol) of kan het risico op hartritmeproblemen verhogen wanneer gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen (bv. methadon (gebruikt voor pijnverlichting en bij de afkickbehandeling voor drugsverslaving), moxifloxacine (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 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 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 is één injectie per drie maanden. De injectie moet onder de huid (subcutaan) of in een spier (intramusculair) worden gegeven. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg mag voor de behandeling van endometriose (baarmoederslijmvlies dat zich buiten de baarmoeder bevindt) en 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 130,0 mg microcapsules met gereguleerde afgifte (11,25 mg leuproreline-acetaat) in 1 ml oplossing wordt eenmaal per 3 maanden 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 3 maanden (5,625 mg leuprorelineacetaat) eenmaal per 3 maanden 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.

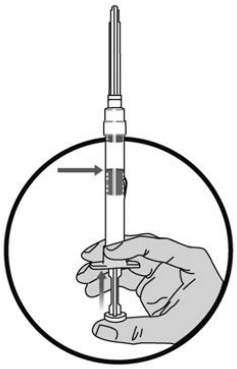
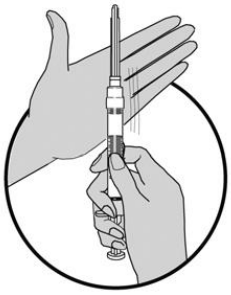
Uw arts zal toezien hoe u reageert op de behandeling en zal mogelijk de dosering aanpassen. In overleg met de ouders/voogd zal de arts de duur van de behandeling bepalen.

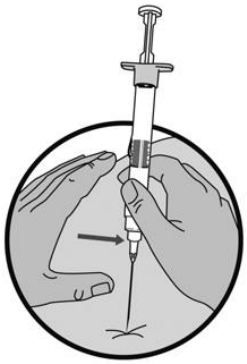
Uw arts zal de botleeftijd van uw kind regelmatig controleren om te bepalen of het noodzakelijk is om door te gaan met de behandeling.

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 3 maanden ontvangt, dient dit zo nauwkeurig mogelijk in regelmatig 3-maandelijkse perioden te worden toegediend. Indien bij uitzondering de injectiedatum een paar dagen opschuift (90 ± 2 dagen) beïnvloedt dit de resultaten van de behandeling niet.

Wijze van toediening

	1. Schroef de los bijgeleverde zuiger in de stopper aan de achterkant van de spuit, totdat deze mee gaat draaien. Draai de naald met de wijzers van de klok mee om ervoor te zorgen dat deze goed vastzit. Draai de naald niet te strak vast.
	2. Houd de spuit rechtop en DUW LANGZAAM het oplosmiddel omhoog totdat de voorste stopper bij de blauwe lijn is.
 	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.

	4. Verwijder het beschermkapje rond de naald en beweeg de zuiger om lucht uit de injectiespuit te verdrijven. 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.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Er is geen ervaring met overdosering van Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Wanneer u vergeten bent om een dosis Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg toe te dienen, dan kunt u dit alsnog in de loop van dezelfde dag doen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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 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. Normaal gesproken 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 van de 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 en bijwerking	**Frequentie**		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
Infecties en parasitaire aandoeningen			
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		
besmetting met virus (virale infectie)	soms		
candidiasis (bepaalde schimmelinfectie)	soms	vaak (vulvovaginaal)	
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	
Goedaardige of kwaadaardige gezwellen			
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	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
bloedafwijking die zich uit in verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie)		soms	
bloedarmoede	vaak	niet bekend	

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
afwijking van de lymfeklier (lymfadenopathie)		soms	
toename van witte bloedlichaampjes (eosinofilie)	soms		
bloedarmoede door ijzergebrek		vaak	
afwijking in de bloedstolling (coagulopathie)		soms	
Aandoeningen in het afweersysteem			
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
Hormoon-aandoeningen			
Goiter – vergroting van de schildklier	niet bekend	niet bekend	soms
hersenbloeding in een bepaald deel van de hersenen (hypofysaire apoplexie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
ontsteking van de schildklier (thyroiditis)		vaak	
voortijdige puberteit			soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
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 (hyperfosfatemie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
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
Psychische stoornissen			
stemmings-wisselingen -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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
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	
Zenuwstelselaandoeningen			
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
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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
spierziekten (neuromyopathie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
idiopathische intracraniële 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
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	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			
oorpijn	soms	soms	
draaiduizeligheid	soms	vaak	
oorsuizingen (tinnitus)	soms	vaak	niet bekend
gehoorstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
doofheid		vaak	
bewegingsziekte		vaak	
zwelling van het oor		vaak	
Hartaandoeningen			
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	
Bloedvataandoeningen			
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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
verhoogde bloeddruk (hypertensie)	vaak	vaak	soms
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
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaan-doeningen			
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 benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen en zwelling van het slijmvlies van de luchtwegen (astma)	vaak		soms
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	

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
verhoogde speekselvloed		vaak	
spastische kramp van de keelspieren (laryngospasme)		soms	
pijn aan mond en keel (orofaryngeale pijn)		vaak	
Maagdarmstelselaandoeningen			
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	
maagdarmstoornissen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
maagzweren	niet bekend	niet bekend	niet bekend
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	
buikkramp			vaak
Lever- en galaandoeningen			
abnormale werking van de lever (abnormale leverfunctie)	niet bekend	vaak	
ernstige leverschade	niet bekend	niet bekend	
leverontsteking door galstuwing (cholestatische hepatitis)	soms		
beschadiging van de levercellen (hepatocellulaire beschadiging)	soms		
geelzucht	niet bekend	niet bekend	
gevoeligheid van de lever		soms	
leververvetting (hepatische steatose)		vaak	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
roodheid van de huid (erytheem)	vaak	vaak	
haaruitval	vaak	vaak	soms
blauwe plekken (ecchymose)	vaak	vaak	niet bekend
huiduitslag	soms	vaak	vaak

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
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
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	
nachtzweten	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
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
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 en 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
Nier- en urinewegaandoeningen			
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	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			
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 (testikelatrofie)	vaak		niet bekend
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
zwelling 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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
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 armen en/of benen (perifeer oedeem)	zeer vaak	vaak	soms
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
zwelling 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
knobbel (nodule)	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	

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
vochtophoping over het hele lichaam (gegeneraliseerd oedeem)		vaak	
jeuk op de injectieplaats (pruritus op de injectieplaats)		vaak	
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 bloedcelsedimentatie-snelheid	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 gammaglutamyl-transferase (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 kalium in het bloed	niet bekend	niet bekend	
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 bloedstollings-tijdtesten (PT verlengd)	niet bekend	niet bekend	

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
hogere waarde uit bloedstollings-tijdtesten ((geactiveerde partiele tromboplastine tijd (APTT) verlengd)	niet bekend	niet bekend	
verhoogd gehalte transaminase (enzym) in het bloed	vaak		
hartruis	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
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
botbreuk (fractuur)	soms		
gebroken wervel (wervelfractuur)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
hoofdletsel	soms		
vallen	soms		
omsluiting (occlusie) van hulpmiddel	soms		
Chirurgische en medische verrichtingen			
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. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot moet direct nadat de suspensie is gemaakt, worden toegediend.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket op de doos en op het etiket van 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 u niet meer gebruikt. 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 melkzuurpolymeer en mannitol.

- De andere stoffen in het oplosmiddel voor suspensie voor injectie zijn carmellosenatrium, mannitol, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Hoe ziet Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot injectiespuiten zijn per stuk verpakt.
Een verpakking bevat 1 voorgevulde tweekamerspuit met 11,25 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:
DELPHARM NOVARA S.r.l., Via Crosa 86, 28065 Cerano (NO), Italië.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie is in het register ingeschreven onder :
RVG 116088//30198 L.v.H.: Griekenland

Het product uit deze bijsluiter wordt in het land van herkomst op de markt gebracht onder de naam:
Elityran 3 Month Depot (PDS)

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in augustus 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 3 maanden 11,25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg bevat 11,25 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 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 mg is tevens bestemd voor de behandeling van matige tot ernstige endometriose. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg kan worden toegepast bij leiomyomata uteri (vleesbomen), echter uitsluitend als pre-operatieve behandeling. De duur van de behandeling bij deze indicaties dient te worden beperkt tot 6 maanden.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg kan ook worden gebruikt voor de adjuvante behandeling van oestrogeen receptor gevoelig mammacarcinoom bij premenopauzale patiënten wanneer endocriene behandeling aangewezen is.

Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 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 11,25 mg eens per drie maanden subcutaan of intramusculair. De plaats van de injectie bij de patiënt dient te worden gevarieerd.
De duur van de behandeling bij de indicaties endometriose en pre-operatieve behandeling van leiomyomata uteri dient te worden beperkt tot 6 maanden.

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 130,0 mg microcapsules met gereguleerde afgifte (11,25 mg leuproreline-acetaat) in 1 ml vehiculumoplossing wordt eenmaal per 3 maanden 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 3 maanden wordt 0,5 ml (5,625 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 procox 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 3-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 90 ± 2 dagen zijn om te voorkomen dat opnieuw de symptomen van pubertas praecox optreden.

Wijze van toediening
Lucrin PDS Depot 3 maanden 11,25 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.
- Patiënten met hormoonongevoelige tumoren en na orchidectomie.
- Vrouwen die zwanger zijn of die zwanger willen worden.
- Het geven van borstvoeding.

Bij meisjes met centrale pubertas praecox:
- Zwangerschap en lactatie
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik
Behandeling met Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg dient onder specialistische begeleiding te geschieden.

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
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 3 maanden 11,25 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 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 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 mg. Indien de éénmaaldaagse dosering goed wordt verdragen, kan worden overgegaan op Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg.

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

Metabole veranderingen
Het gebruik van androgeendeprivatietherapie, 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
Androgeendeprivatietherapie 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).

<u>Laboratoriumtesten</u>
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 3 maanden 11,25 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 meerdan 25%.

<u>Pediatrische patiënten:</u>
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-onafhankellijke pubertas praecox (testis-toxicose, familiaire Leydigcelhyperplasie) dienen te worden uitgesloten.

De therapie is een lange termijn behandeling die individueel aangepast wordt. Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS depot 3 maanden moet zo nauwkeurig mogelijk met regelmatige tussenpozen van 3 maanden worden toegediend. Indien bij uitzondering de injectiedatum een paar dagen opschuift (90 ± 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 GnRH-agonisten 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 inadequate 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 inadequate 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, moxifloxacine, 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 3 maanden 11,25 mg is gecontraindiceerd 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 3 maanden 11,25 mg begint.

Borstvoeding
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg is gecontraindiceerd 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 3 maanden 11,25 mg.

Vruchtbaarheid
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 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 paresthesieen 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 wordt 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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 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 en bijwerking	**Frequentie**		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
Infecties en parasitaire aandoeningen			
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
geïnfecteerde 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	

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
huidschimmelinfectie	soms		
pyelonefritis		soms	
steenpuist		soms	
nasofaryngitis		vaak	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet -gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			
neoplasma	soms	soms	soms (cervix neoplasma)
pseudolymfoom	soms		
huidcarcinoom	niet bekend	niet bekend	niet bekend
borst neoplasma		soms	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
leukopenie		soms	
anemie	vaak	niet bekend	
lymfadenopathie		soms	
eosinofilie	soms		
anemie door ijzergebrek		vaak	
coagulopathie		soms	
Immuunsysteem-aandoeningen			
overgevoeligheid	soms		soms
anafylactische reactie	niet bekend	niet bekend	zeer zelden
algemene allergische reacties (koorts, uitslag, zoals jeuk)			zeer zelden
Endocriene aandoeningen			
Goiter – vergroting van de schildklier	niet bekend	niet bekend	soms
hypofysaire apoplexie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
thyroiditis		vaak	
voortijdige puberteit			soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
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
Psychische stoornissen			
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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
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	
euforische stemming		soms	
vijandigheid		vaak	
apathie		soms	
agitatie		vaak	
schreeuwen		soms	
Zenuwstelselaandoeningen			
duizeligheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
hoofdpijn Net als bij andere geneesmiddelen in deze klasse zijn na eerste toediening aan patiënten met een hypofyse-adenoom zeer zeldzame gevallen van hypofyse-apoplexie gemeld.	vaak	zeer vaak	vaak
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	
abnormale coördinatie		vaak	
lokale convulsies		vaak	
idiopathische intracraniële 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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
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	
zwelling 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 mediastinumaandoeningen			
pleurawrijven	vaak	niet bekend	
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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
sinuscongestie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
acuut pulmonair oedeem	vaak		
longembolie	niet bekend	niet bekend	
interstitiële longziekte	niet bekend	niet bekend	
verhoogde speekselvloed		vaak	
laryngospasme		soms	
orofaryngeale pijn		vaak	
Maagdarmstelselaandoeningen			
obstipatie	vaak	vaak	soms
misselijkheid	vaak	zeer vaak	vaak
kokhalzen		vaak	
braken	vaak	vaak	vaak
gastritis	soms	vaak	
maagdarmbloedingen	vaak	niet bekend	niet bekend
opgezette 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
Lever- en galaandoeningen			
abnormale leverfunctie	niet bekend	vaak	
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
ecchymose	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

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
haarziekte	soms	vaak	soms
jeuk	vaak	vaak	niet bekend
ontkleuring van de huid		soms	
nachtzweten	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
zwelling in het gezicht	niet bekend	niet bekend	niet bekend
huiduitslag met puisten			vaak
hypertrofie van de huid			soms
purpura			soms
leukoderma			soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
botpijn	zeer vaak	vaak	
myalgie	vaak	vaak	soms
botzwelling	vaak	niet bekend	niet bekend
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	

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
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
zwelling 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
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	
baarmoederhals- afwijking			soms
verworven feminisatie			soms
spotting NB: 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			vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			
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		
oedeem op de injectieplaats	vaak		
droge slijmvliezen	soms		

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
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
zwelling 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	
pruritus op de injectieplaats		vaak	
bloeding op de injectieplaats		vaak	
algemene verslechtering van de fysieke toestand		zeer vaak	
irritatie		vaak	
hypertrofie			soms
Onderzoeken			
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
toegenomen rode bloedcelsedimentatie-snelheid	soms		soms
bloedcalcium verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
bloedalkaline-fosfatase verhoogd	vaak		
bloedlactaatzuur-dehydrogenase 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	

Orgaansysteem en bijwerking	Frequentie		
	bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
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 laboratorium- onderzoek		soms	
aanwezigheid van antinucleaire antilichamen			soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			
fractuur	soms		
wervelfractuur	niet bekend	niet bekend	niet bekend
hoofdletsel	soms		
vallen	soms		
occlusie van hulpmiddel	soms		
Chirurgische en medische verrichtingen			
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 3 maanden 11,25 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 3 maanden 11,25 mg leidt echter tot afgenomen spiegels van LH en FSH, waarbij de testosteronproductie daalt tot op castratie-niveau. 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 diethyl- stilbestrol; 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 3 maanden 11,25 mg biedt een alternatief voor patiënten met gemetastaseerd prostaat- carcinoom 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 lange termijn 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 3 maanden 11,25 mg zijn na drie maanden 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.

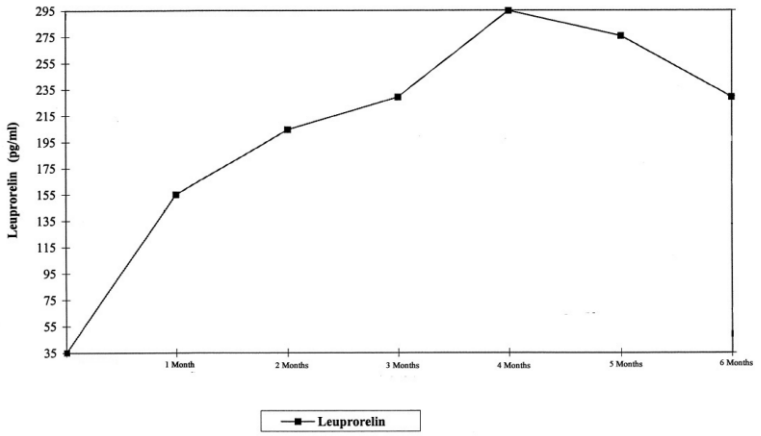
Dierstudies hebben aangetoond dat 14C-gelabelde leuproreline-acetaat werd gemetaboliseerd in kleinere inactieve peptiden, een pentapeptide (Metaboliet I), tripeptiden (Metabolieten II en III) en een dipeptide (Metaboliet IV). Deze fragmenten kunnen verder worden gemetaboliseerd. De plasmaconcentratie 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
Figuur 1 toont de leuprorelineconcentraties in het serum tijdens de eerste zes maanden na subcutane toediening van leuproreline acetaat 3-maandelijkse depot (twee injecties).

Vanaf de eerste injectie stijgen de leuprorelineconcentraties en bereiken maximale serumconcentraties op 4 maanden (294,79 pg/ml ± 105,42) en nemen geleidelijk af tot maand zes (229,02 pg/ml ± 103,33).



Figuur 1: Leuprorelineconcentraties in serum tijdens de eerste zes maanden na behandeling met leuproreline acetaat als 3-maandelijkse depotformulering (twee subcutane injecties) (n=42-43)

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: melkzuurpolymeer en mannitol.
Oplosmiddel voor suspensie voor injectie: natriumcarboxymethylcellulose, 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 het etiket van de injectiespuit na “EXP:”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
Het gereconstitueerde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na reconstitueren te worden gebruikt. Indien het gereconstitueerde product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

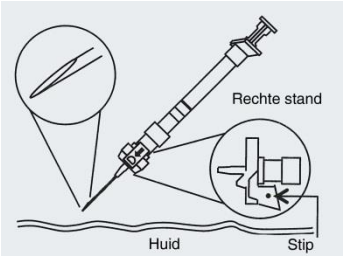
6.5. Aard en inhoud van de verpakking
Leuproreline-acetaat Eureco-Pharma PDS Depot 3 maanden 11,25 mg: 1 voorgevulde tweekamerspuit bevattende 11,25 mg
leuproreline-acetaat en 1 ml oplosmiddel voor reconstitutie en twee met alcohol geïmpregneerde doekjes. De injectiespuit is van glas met rubberen stoppers en een 23G naald.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies
Wijze van toediening
1. Schroef de witte zuigerin de achterste stopper totdat de stopper gaat draaien.

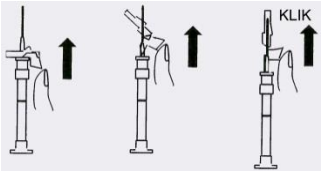
2. Denk eraan om het luer lock-mechanisme vast te draaien door de naald met de wijzers van de klok mee te draaien totdat hij vastzit. Draai de naald niet te strak vast.
3. Houd de spuit rechtop en DUW LANGZAAM het oplosmiddel omhoog totdat de voorste stopper zich bij de blauwe lijn in het midden van 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 zuiger om 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.

Gebruik van het veiligheidssysteem

8. Controleer bij het injecteren de richting van het **veiligheidssysteem** (de stip moet naar boven gericht zijn), zoals op de tekening, en injecteer de volledige inhoud van de injectiespuit subcutaan of intramusculair zoals u zou doen voor een gewone injectie.



9. Haal de naald uit de huid terug.
   Activeer onmiddellijk het **veiligheidssysteem** door de pijl met de duim of vinger naar voren te duwen totdat de naald volledig met het veiligheidssysteem bedekt is en u een KLIK hoort of voelt.



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 116088//30198 L.v.H.: Griekenland

Deze informatie voor de beroepsgroep is voor het laatst goedgekeurd in: augustus 2024