

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

### Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC 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 ERC EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?**

Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg bevat leuproreline-acetaat dat behoort tot de groep van geneesmiddelen die de geslachtsklieren beïnvloeden.

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

Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg kan voor de volgende aandoeningen worden gebruikt:

#### Bij mannen:

Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC 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 ERC 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 ERC PDS Depot behandeld worden.

Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg is tevens bestemd voor de behandeling van vroegtijdige puberteit (pubertas praecox) voor meisjes jonger dan 9 jaar en jongens jonger dan 10 jaar. Leuproreline-acetaat ERC 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 ER EXTRA VOORZICHTIG MEE 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 puberteit:

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

#### **Bij mannen:**

- Als u wordt behandeld voor 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 testosteron gehalte in uw bloed.
- Als uw urinewegen geblokkeerd zijn door een uitzaaing, 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 oestrogenen, is in dit geval veiliger.
- Als u uitzaaingen in de wervels heeft, dient u in het begin van de therapie met Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot nauwlettend te worden geobserveerd door uw arts.
- Als de behandeling met Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC PDS Depot. Als deze dosering goed wordt verdragen, kan worden overgegaan op Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot.
- Als u met Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC behandeld wordt kunt u een verhoogd risico hebben op hartproblemen. Hoewel dit risico laag is, zal uw arts u hierop nauwkeurig controleren.
- Als u een hart- of bloedvataandoening hebt, waaronder hartritme problemen (aritmieën) of behandeld wordt met geneesmiddelen voor deze aandoeningen. Het risico op hartritme problemen kan toenemen bij gebruik van Leuproreline-acetaat.

#### **Bij vrouwen:**

- Voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC 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 ERC 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg wordt begonnen.

#### **Bij kinderen:**

- Voor de behandeling met Leuproreline-acetaat ERC 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 bijniere of geslachtsklieren. Ook moet worden uitgesloten dat de vroegtijdige puberteit onafhankelijk is van geslachtsklierbeïnvloedende hormonen (gonadotrofinen).
  - Als dit medicijn wordt gebruikt als behandeling voor kinderen die te vroeg in de puberteit komen (pubertas praecox) kan de dichtheid van de botten daardoor minder worden. Na het stoppen van de behandeling kan de dichtheid van de botten in de late puberteit weer terugkeren naar een normaal niveau.
- Het effect van behandeling met Leuproreline-acetaat ERC 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 dienen 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 puberteit, 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 ERC 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 ERC kan voor interactie zorgen met geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hartritme problemen (bv. kinidine, procainamide, amiodaron en sotalol) of kan het risico op hartritme problemen verhogen wanneer gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen (bv. methadon (gebruikt voor pijnverlichting en bij de afkickbehandeling voor drugsverslaving), moxifloxacin (een antibioticum), antipsychotica (gebruikt voor ernstige mentale aandoeningen)).

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

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van leuproreline bij zwangere vrouwen. Om deze reden moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling met Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg.

Het gebruik van Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC 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 ERC PDS Depot. De behandeling moet plaatsvinden onder specialistische begeleiding van de kinderendocrinoloog.

*Kinderen met een lichaamsgewicht  $\geq$  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 ERC PDS Depot 3 maanden (5,625 mg leuproreline-acetaat) eenmaal per 3 maanden toegediend als enkele injectie onder de huid in bijv. de buik, het zitvlak of dijbeen. Alleen de benodigde hoeveelheid zoals bepaald door uw arts zal worden toegediend.

De gewichtstoename van het kind moet worden gemonitord.

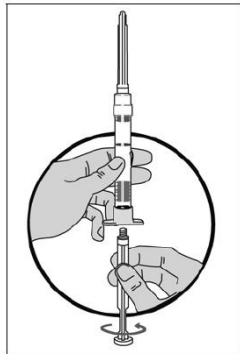
Uw arts zal toezien hoe u reageert op de behandeling en zal mogelijk de dosering aanpassen. In overleg met de ouders/voogd zal de arts de duur van de behandeling bepalen.

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

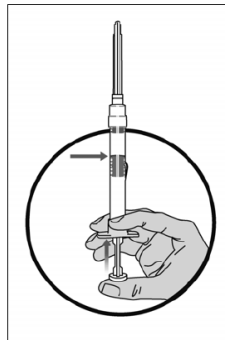
Bij meisjes moet zwangerschap worden uitgesloten voordat de behandeling begint. Het optreden van zwangerschap tijdens de behandeling kan in het algemeen niet worden uitgesloten. Neem in dergelijke gevallen contact op met uw arts.

Zorg ervoor dat de behandeling met dezelfde tussenpozen wordt gegeven zoals de arts heeft bepaald. Als u Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg ontvangt, dient dit zo nauwkeurig mogelijk in regelmatig 3-maandelijkse perioden te worden toegediend. Indien bij uitzondering de injectiedatum een paar dagen opschuift ( $90 \pm 2$  dagen) beïnvloedt dit de resultaten van de behandeling niet.

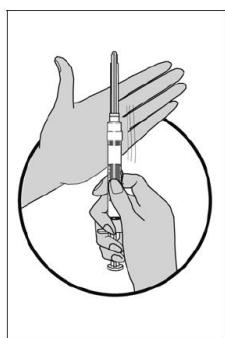
### **Wijze van toediening**



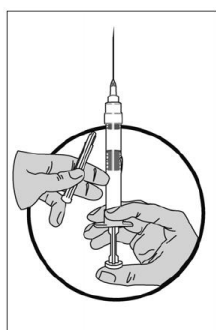
1. Schroef de los bijgeleverde zuiger in de stopper aan de achterkant van de spuit, totdat deze mee gaat draaien. Draai de naald met de wijzers van de klok mee om ervoor te zorgen dat deze goed vastzit. Draai de naald niet te strak vast.



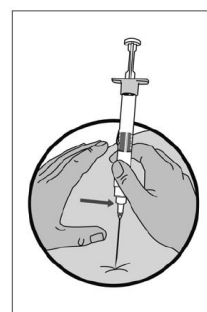
2. Houd de spuit rechtop en DUW LANGZAAM het oplosmiddel omhoog totdat de voorste stopper bij de blauwe lijn is.



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.

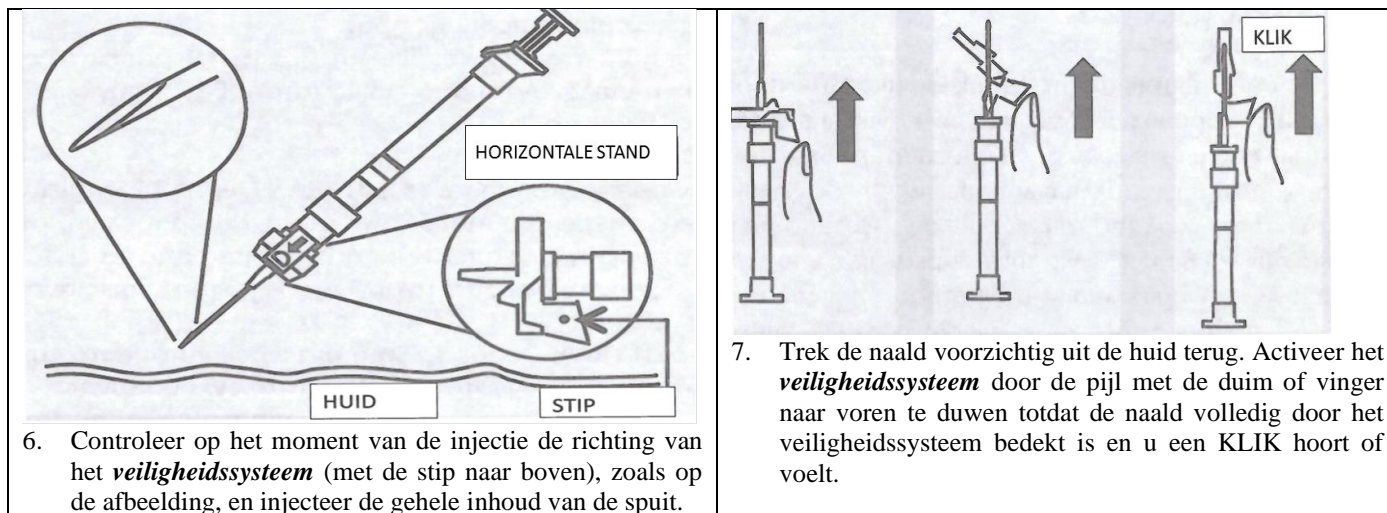


4. Verwijder het beschermkapje rond de naald en beweeg de zuiger om lucht uit de injectiespuit te verdrijven.



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.

### *Gebruik van het veiligheidssysteem*



6. Controleer op het moment van de injectie de richting van het **veiligheidssysteem** (met de stip naar boven), zoals op de afbeelding, en injecteer de gehele inhoud van de spuit.

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

### Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er is geen ervaring met overdosering van Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot.

### Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer u vergeten bent om een dosis Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC 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 ERC 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 het 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	Bijwerking	Frequentie
---------------	------------	------------

		<b>bij mannen</b>	<b>bij vrouwen</b>	<b>bij kinderen</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	besmetting met bacteriën of virussen (infectie)	niet bekend	soms	soms
	ontsteking van het neusslijmvlies, gekenmerkt door een verstopte neus, niezen en snot (rinitis)	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		
	urinewegsinfectie	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 (vulvo-vaginaal)	
	aanwezigheid en vermeerdering van ziektekiemen in het bloed (sepsis)	soms		
	griep veroorzaakt door het influenzavirus (influenza)		vaak	soms
	keelholteontsteking (faryngitis)	niet bekend	vaak	soms
	longontsteking (pneumonie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	ontsteking van de neusbijholten met o.a. verstopte neus of loopneus (sinusitis)			soms
	bovenste luchtweginfectie		soms	
	huidschimmelinfectie	soms		
	ontsteking van de nier en het nierbekken gepaard gaande met een troebele stinkende urine, koorts, pijn in de rug of flanken (pyelonefritis)		soms	
	steenpuist		soms	
neus-keelholte ontsteking (nasofaryngitis)		vaak		
<i>Goedaardige of kwaadaardige gezwellen</i>	goedaardig of kwaadaardig gezwel (neoplasma)	soms	soms	soms (cervix neoplasma)
	goedaardig huidgezwel dat lijkt op een kwaadaardig huidgezwel door plaatselijke ophoping in de huid van goedaardige witte bloedcellen (pseudolymfoom)	soms		
	huidkanker (huidcarcinoom)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	goedaardig of kwaadaardig gezwel op de borst (borst neoplasma)		soms	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	bloedafwijking die zich uit in verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie)		soms	
	bloedarmoede	vaak	niet bekend	
	afwijking van de lymfeklier (lymfadenopathie)		soms	
	toename van witte bloedlichaampjes (eosinofilie)	soms		
	bloedarmoede door ijzergebrek		vaak	
	afwijking in de bloedstolling (coagulopathie)		soms	
<i>Aandoeningen in het afweersysteem</i>	overgevoeligheid	soms		soms
	ernstige, levensbedreigende allergische reactie op bepaalde stoffen (anafylactische reactie)	niet bekend	niet bekend	zeer zelden
	algemene allergische reactie (koorts, uitslag, zoals jeuk)			zeer zelden
<i>Hormoon-aandoeningen</i>	goiter-vergroting van de schildklier	niet bekend	niet bekend	soms
	hersenvloeding in een bepaald deel van de hersenen (hypofysaire apoplexie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	ontsteking van de schildklier (thyreoïditis)		vaak	
	voortijdige puberteit			soms
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	gebrek aan eetlust (anorexie)	vaak	soms	
	stofwisselingsziekte waarbij de regeling van het bloedsuikergehalte verstoord is (diabetes mellitus)	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	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, LDL-cholesterol, 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
<i>Psychische stoornissen</i>	stemmingswisselingen			
	-lange termijn	vaak	vaak	vaak
	-korte termijn	soms	zeer vaak	soms
	nervositeit	niet bekend	zeer vaak	soms
	minder zin in seks (verminderd libido)	zeer vaak	zeer vaak	
	meer zin in seks (toename van het libido)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	slapeloosheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	slaapstoornis	soms	vaak	niet bekend
	neerslachtigheid (depressie)			
	-lange termijn	vaak	vaak	vaak
	-korte termijn	vaak	zeer vaak	soms
	angst	vaak	vaak	niet bekend
	stoornissen in het denken waarbij star aan een idee wordt vastgehouden (waanideeën)	niet bekend	soms	niet bekend
	verwarring		vaak	
	zelfmoordgedachte	niet bekend	niet bekend	
	zelfmoordpoging	niet bekend	niet bekend	
	emotionele labiliteit		zeer vaak	vaak
	persoonlijkheidsstoornis		soms	
	ernstige depressie		vaak	
	abnormale gedachten		vaak	
	extreem gevoel van vreugde		soms	
	vijandigheid		vaak	
gebrek aan emotie, motivatie, enthousiasme (apathie)		soms		
opwinding, onrust (agitatie)		vaak		
schreeuwen		soms		
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	duizeligheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	hoofdpijn	vaak	zeer vaak	vaak
	waarneming van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie)	vaak	vaak	niet bekend
	slaapzucht (lethargie)	vaak	niet bekend	niet bekend
	slaperigheid	vaak	vaak	soms
	geheugenstoornis	vaak	vaak	niet bekend
	geheugenverlies		vaak	
	amnesie		vaak	
	smaakstoornissen	vaak	soms	niet bekend
	verminderd gevoel bij aanraking (hypo-esthesie)	vaak	vaak	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	plotseling bewustzijnsverlies, flauwvallen (syncope)	niet bekend	vaak	soms
	migraine		zeer vaak	
	verhoogde spierspanning (hypertonie)		vaak	
	coördinatieproblemen (ataxie)		soms	
	beven (tremor)	soms	vaak	
	enkelvoudige gedeeltelijke epileptische aanval (enkelvoudige partiële toevallen)	soms		
	overdreven bewegingen (hyperkinese)		vaak	soms
	aandoening aan de zenuwen in armen en benen (perifere neuropathie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	beroerte (cerebraal vasculaire toeval)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	bewustzijnsverlies	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	tijdelijke verstoring van de bloedvoorziening naar de hersenen, met weinig of geen restverschijnselen (transient ischemic attack, TIA)	niet bekend	niet bekend	
	verlamming (paralyse)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	spierziekten (neuromyopathie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	idiopathische intracranieële hypertensie (verhoogde druk op de hersenen, waarbij u last kunt hebben van hoofdpijn, dubbelzien 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	
<i>Oogaandoeningen</i>	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	
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	oorpijn	soms	soms	
	draaiduizeligheid	soms	vaak	
	oorsuizingen (tinnitus)	soms	vaak	niet bekend
	gehoorstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	doofheid		vaak	
	bewegingsziekte		vaak	
	zwellen van het oor		vaak	
<i>Hartaandoeningen</i>	onvoldoende pompkracht van het hart met congestie (congestief hartfalen)	vaak	niet bekend	
	stoornissen in het hartritme (aritmieën)	vaak	niet bekend	niet bekend
	hartinfarct (myocardinfarct)	vaak	niet bekend	
	beklemmend, pijnlijk gevoel op de borst (angina pectoris)	vaak	niet bekend	
	voortijdig samentrekken van de hartkamer (ventriculaire extrasystolen)	soms		
	versnelde hartslag (tachycardie)	niet bekend	vaak	niet bekend
	onvoldoende pompkracht van het hart (hartfalen)	soms		
	vertraagde hartslag (bradycardie)	soms	niet bekend	soms
	plotselinge hartdood	niet bekend		
	bepaalde stoornis in de geleiding van het hart, leidend tot ritmestoornissen (atrioventriculair blok)	soms		
	hartklopping (palpitatie)		vaak	
<i>Bloedvat-</i>	opvliegers	zeer vaak	zeer vaak	niet bekend



Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
<i>aandoeningen</i>	verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie)	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	ziekte van bloed- of lymfevaten (angiopathie)	soms		
	ophoping van lymfevocht (lymfoedeem)	vaak	niet bekend	niet bekend
	verhoogde bloeddruk (hypertensie)	vaak	vaak	soms
	aderontsteking doordat een bloedstolsel de ader afsluit, vaak te voelen als een pijnlijke, enigszins harde streng met daarboven een rode huid (tromboflebitis)	vaak		
	aderontsteking (flebitis)	niet bekend	niet bekend	
	bloedstolselvorming in een bloedvat (trombose)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	verwijding van het bloedvat of het hart (aneurysma)	soms		
	instorting van de bloedsomloop (circulatoire collaps)	soms		
	overmatig blozen	zeer vaak		
	bloeduitstorting in weefsel (hematoom)	soms		
	verlaagde bloeddruk (hypotensie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	spataderen	niet bekend	niet bekend	
	slechte doorbloeding in armen en benen (slechte perifere circulatie)	soms		
	vaatlijden in armen en benen (perifeer vaatlijden)			soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>	bijgeluiden bij in- en uitademen (pleurawrijven)	vaak	niet bekend	
	longen kunnen niet meer voldoende zuurstof opnemen en koolstofdioxide uitscheiden (longfibrose)	vaak	niet bekend	
	bloedneus	soms	vaak	soms
	kortademigheid (dyspneu)	vaak	vaak	niet bekend
	ophoesten van bloed of door bloed gekleurd sputum (hemoptysis)	soms	niet bekend	
	longaandoening als gevolg van verlies van elasticiteit van het longweefsel, met als klacht ernstige kortademigheid (emfyseem)	soms		
	stoornis in de stemvorming (dysfonie)		soms	
	hoest	soms	vaak	niet bekend
	aanvalsgewijs optredende 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	
	verhoogde speekselvloed		vaak	
	spastische kramp van de keelspieren (laryngospasme)		soms	
	pijn aan mond en keel (orofaryngeale pijn)		vaak	
	<i>Maag-darmstelsel-aandoeningen</i>	verstopping (obstipatie)	vaak	vaak
misselijkheid		vaak	zeer vaak	vaak
kokhalzen			vaak	
braken		vaak	vaak	vaak

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	maagwandontsteking (gastritis)	soms	vaak	
	maag-darmbloedingen	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	
	maag-darmstoornissen	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 weëig 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	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	abnormale werking van de lever (abnormale leverfunctie)	niet bekend	vaak	
	ernstige leverschade	niet bekend	niet bekend	
	leverontsteking door galstuwning (cholestatistische hepatitis)	soms		
	beschadiging van de levercellen (hepatocellulaire beschadiging)	soms		
	geelzucht	niet bekend	niet bekend	
	gevoeligheid van de lever		soms	
	leververvetting (hepatische steatose)		vaak	
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>	roodheid van de huid (erytheem)	vaak	vaak	
	haaruitval	vaak	vaak	soms
	blauwe plekken (ecchymose)	vaak	vaak	niet bekend
	huiduitslag	soms	vaak	vaak
	huiduitslag met rode vlekken en bultjes (maculopapuleuze 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 (huidlaesie)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	koud zweet	soms		
	(jeugd)puistjes (acne)		zeer vaak	vaak
	overmatige afscheiding van talg vermengd		vaak	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	met huidschilfers (seborroe)			
	abnormale lichaamsgeur		soms	vaak
	abnormale/overmatige haargroei (hirsutisme)		vaak	soms
	jeukende huiduitslag (eczem)		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
	zwellings in het gezicht	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	huiduitslag met puisten			vaak
	volumevermeerdering (hypertrofie) van de huid			soms
	rode vlekjes op de huid door kleine bloedingen (purpura)			soms
	ontkleuring van de huid door depigmentatie (leukoderma)			soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	botpijn	zeer vaak	vaak	
	spierpijn (myalgie)	vaak	vaak	soms
	botzwellings	vaak	niet bekend	niet bekend
	gewrichtsaandoeningen	niet bekend	vaak	soms
	gewrichtspijn (artralgie)	vaak	zeer vaak	soms
	rugpijn	vaak	zeer vaak	
	gewrichtsontsteking (arthritis)		soms	
	spierzwakte	zeer vaak	vaak	
	spiertrekking		vaak	
	pijn in de extremiteiten	vaak		
	spierspasmen	vaak	vaak	
	ziekte van Bechterew (spondylitis ankylopoëtica)	niet bekend	niet bekend	
	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/osteoarthritis)		vaak	
	stijve nek		vaak	
	stijfheid van de skeletspieren		vaak	
	ontsteking rondom de gewrichten (periartitis)		vaak	
	spierziekte (myopathie)			soms
	botontkalking (osteoporose)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>	het niet kunnen ophouden van urine (urine-incontinentie)	soms	soms	soms
	moelijk of pijnlijk urineren (dysurie)	vaak	vaak	
	frequente urinelozing (pollakisurie)	soms	vaak	niet bekend
	plotseling (dringend) moeten urineren	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	bloed in de urine (hematurie)	vaak	niet bekend	niet bekend
	vaker dan normaal 's nachts moeten urineren (nocturie)	zeer vaak	vaak	
	achterblijven van urine in de blaas door een gestoorde blaaslediging (urineretentie)	soms		
	problemen bij het plassen (mictiestoornis)	soms		
	spastische krampen (spasmen) van de blaas	niet bekend	niet bekend	
	urinewegaandoening	niet bekend	niet bekend	
	verstopte plasbuis (obstructie van de urineweg)	niet bekend	niet bekend	
	vermeerderde urinelozing (polyurie)	soms		
pijn aan de nieren		vaak		
<i>Voortplantings-</i>	borstvorming bij mannen (gynaecomastie)	vaak		vaak

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
<i>stelsel- en borstaandoeningen</i>	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
	vaginale afscheiding		vaak	vaak
	melkafscheiding (galactorroe)		vaak	
	onregelmatige baarmoederbloeding (metrorragie)		vaak	niet bekend
	menopauzale symptomen		vaak	
	pijnlijke geslachtsgemeenschap (coïtus)		vaak	
	baarmoederaandoening (uterusaandoening)		soms	
	ontsteking van de vagina (vaginïtis)		zeer vaak	vaak
	overmatige menstruatiebloeding (menorragie)		vaak	niet bekend
	pijn in de baarmoederhals (cervixpijn)		zeer vaak	
	baarmoederhalsafwijking			soms
	ontwikkelen van vrouwelijke eigenschappen bij de man (verworven feminisatie)			soms
	doorbraakbloedingen			vaak
	<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	pijn	vaak	zeer 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 lichaamsszwakte/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

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	algemeen onwel voelen (malaise)	soms	vaak	
	griepachtige (influenza-achtige) ziekte	vaak		
	verstoorde manier van lopen	soms		
	ontsteking	niet bekend	niet bekend	
	toename van bindweefsel in het bekken (bekkenfibrose)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	het heet hebben		zeer vaak	
	vochtophoping in het gezicht (gezichtsoedeem)		soms	
	vochtophoping over het hele lichaam (gegeneraliseerd oedeem)		vaak	
	jeuk op de injectieplaats (pruritus op de injectieplaats)		vaak	
	bloeding op de injectieplaats		vaak	
	algemene verslechtering van de fysieke toestand		zeer vaak	
	irritatie		vaak	
	overmatige groei van weefsels of organen (hypertrofie)			soms
<i>Onderzoeken</i>	veranderingen op ecg (QT-verlenging)	niet bekend		
	verlaagde verhouding tussen het volume van de rode bloedcellen en het totale bloedvolume (hematocriet verlaagd)	vaak		
	verlaagd gehalte aan hemoglobine in het bloed	vaak		
	verlies van botmassa	niet bekend	zeer vaak	niet bekend
	verhoogd gehalte aan ureum in het bloed	vaak	niet bekend	niet bekend
	verhoogd gehalte aan urinezuur in het bloed	soms	niet bekend	niet bekend
	verhoogd gehalte aan creatinine in het bloed	vaak	niet bekend	niet bekend
	toegenomen rode bloedcelsedimentatiesnelheid	soms		soms
	verhoogd gehalte aan calcium in het bloed	soms	niet bekend	niet bekend
	verhoogd gehalte aan alkaline-fosfatase in het bloed	vaak		
	verhoogd gehalte aan lactaatzuurdehydrogenase in het bloed	zeer vaak		
	verhoogd gehalte prostaatspecifiek antigeen (PSA) in het bloed	vaak		
	verhoogd gehalte ALT (leverenzym)	vaak		
	verhoogd gehalte AST (leverenzym)	zeer vaak		
	verhoogd gehalte gammaglutamyltransferase (enzym)	vaak		
	afwijkingen van het hartfilmpje (ecg)	vaak	niet bekend	
	tekenen van bloedtekort door vernauwd of afgesloten bloedvat in ecg (tekenen myocardischemie 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 bloedstollingstijdtesten (PT verlengd)	niet bekend	niet bekend	
	hogere waarden uit bloedstollingstijdtesten (geactiveerde patiële 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	niet bekend	niet bekend	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	bloed			
	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 laboratoriumonderzoek		soms	
	aanwezigheid van antinucleaire antilichamen in het bloed			soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	botbreuk (fractuur)	soms		
	gebroken wervel (wervelfractuur)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hoofdletsel	soms		
	vallen	soms		
	omsluiting (occlusie) van hulpmiddel	soms		
<i>Chirurgische en medische verrichtingen</i>	chirurgische verwijdering tumor (tumorexcisie)	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](http://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.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Leuproreline-acetaat ERC 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 verpakking na "EXP:". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een juiste manier vernietigd en komen zo 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 natriumcarboxymethylcellulose, mannitol, polysorbaat 80 en water voor injectie.

#### Hoe ziet Leuproreline-acetaat ERC eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Leuproreline-acetaat ERC 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:

Euro Registratie Collectief b.v.

Kempkens 2200

5465 PR Veghel

*Ompakker (zie etiket op de buitenverpakking):*  
Brocacef B.V., Sportparkweg 12, 3604 AW Maarssen  
of  
Stephar B.V., Kempkens 2200, 5465 PR Veghel

*Fabrikant:*  
Delpharm Novara S.r.l.  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
Italië

**In het register ingeschreven onder**

RVG 130101//30198 Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie (Frankrijk)

**Dit geneesmiddel wordt in het land van herkomst op de markt gebracht onder de naam:**

Frankrijk: EnantonE LP 11,25 mg

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in april 2023.**

BS001534 – mmjj / 040722-0722\_BBAA9A\_A\_0A

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 MEDISCHE BEROEPSGROEP

### Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie leuproreline-acetaat

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg is bestemd voor de behandeling van lokaal uitgebreid en gemetastaseerd prostaatkarcinoom, waarbij verlaging van de testosteronspiegels tot castratieniveau vereist is.

Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg is tevens bestemd voor de behandeling van matige tot ernstige endometriose. Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg kan worden toegepast bij leiomyomata uteri (vlesbomen), echter uitsluitend als preoperatieve behandeling. De duur van de behandeling bij deze indicaties dient te worden beperkt tot 6 maanden.

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

Leuproreline-acetaat ERC 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 preoperatieve 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 castratieresistente 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 $\geq 20$ 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 praecox kan het nodig zijn om de dosering te verhogen bij onvoldoende onderdrukking (klinische aanwijzingen zijn bv. spotting of onvoldoende gonadotropine-onderdrukking bij de LHRH-test). De toe te dienen minimale effectieve 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 abscessen 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  $90 \pm 2$  dagen zijn om te voorkomen dat opnieuw de symptomen van pubertas praecox optreden.

#### Wijze van toediening

Leuproreline-acetaat ERC 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 een 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 ERC 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 contraceptie maatregelen op hormonale basis dienen vóór de aanvang van de behandeling met Leuproreline-acetaat ERC 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg wordt begonnen.

#### Bij de man

De behandeling van patiënten met prostaatkarcinoom 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 ERC 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 ERC 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 ERC in plaats van Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg. Indien de éénmaaldaagse dosering goed wordt verdragen, kan worden overgegaan op Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg.

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

Hyperglykemie en een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes is gerapporteerd bij mannen die GnRH(gonadotropin-releasing hormone)-agonisten krijgen. Hyperglykemie kan het ontwikkelen van diabetes mellitus of verslechtering van de glykemische controle bij patiënten met diabetes betekenen. Controleer bloedglucose en/of HbA1c periodiek bij patiënten die GnRH-agonisten krijgen en handel volgens de huidige praktijk voor de behandeling van hyperglykemie of diabetes.

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.

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 ERC bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5).

#### Laboratoriumtesten

De respons op de therapie met leuproreline kan bewaakt worden door de serumspiegels van testosteron, prostaatspecifiek 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg.

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

#### Pediatrische patiënten:

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

De therapie is een langetermijnbehandeling die individueel aangepast wordt. Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg moet zo nauwkeurig mogelijk met regelmatige tussenpozen van 3 maanden worden toegediend. Indien bij uitzondering de injectiedatum een paar dagen opschuift ( $90 \pm 2$  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 puberteit, zoals menstruatie, borstontwikkeling of testiculaire groei. Wanneer de therapeutische dosis vastgesteld is, keren de gonadotropine- en geslachtshormoonconcentraties terug naar prepuberale niveaus.

De langetermijneffecten 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 ERC met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken, zoals klasse IA (bv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide) antiaritmica, 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg is gecontraïndiceerd voor gebruik tijdens de zwangerschap. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van leuproreline bij zwangere vrouwen om de schadelijkheid te beoordelen. De huidige beperkte ervaring met 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg begint.

##### Borstvoeding

Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg is gecontraïndiceerd voor gebruik in de lactatieperiode. Het is niet bekend of leuproreline overgaat in de moedermelk. Om deze reden moet het geven van borstvoeding worden gestopt vóór aanvang van de behandeling en mag er geen borstvoeding worden gegeven tijdens de behandeling met Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg.

##### Vruchtbaarheid

Leuproreline-acetaat ERC 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 depotformulering. 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 ERC 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 paresthesieën van de benen of verslechtering van de urinaire symptomen (zie ook rubriek 4.4).

##### Bij de vrouw:

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

##### Pediatische patiënten:

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

Bijwerkingen treden op in de volgende frequenties: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische studies waargenomen of zijn gemeld uit postmarketing surveillance met deze of met andere Leuproreline-acetaatformuleringen.

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	infectie	niet bekend	soms	soms
	rinitis	soms	soms	soms
	vaginale infectie		zeer vaak	vaak
	bronchitis	vaak		
	urinewegsinfectie	vaak	vaak	niet bekend
	abces	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	geïnfecteerde cysten	soms		
	virale infectie	soms		
	candidiasis	soms	vaak (vulvovaginaal)	
	sepsis	soms		
	influenza		vaak	soms
	faryngitis	niet bekend	vaak	soms
	pneumonie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	sinusitis			soms
	bovenste luchtweginfectie		soms	
	huidschimmelinfectie	soms		
	pyelonefritis		soms	
steenpuist		soms		
nasofaryngitis		vaak		
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	neoplasma	soms	soms	soms (cervix neoplasma)
	pseudolymfoom	soms		
	huidcarcinoom	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	borstneoplasma		soms	
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	leukopenie		soms	
	anemie	vaak	niet bekend	
	lymfadenopathie		soms	
	eosinofilie	soms		
	anemie door ijzeregebrek		vaak	
	coagulopathie		soms	
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>	overgevoeligheid	soms		soms
	anafylactische reactie	niet bekend	niet bekend	zeer zelden
	algemene allergische reacties (koorts,			zeer zelden

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	uitslag, zoals jeuk)			
<i>Endocriene aandoeningen</i>	goiter-vergroting van de schildklier	niet bekend	niet bekend	soms
	hypofysaire apoplexie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	thyreoïditis		vaak	
	voortijdige puberteit			soms
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	anorexie	vaak	soms	
	diabetes mellitus	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	toegenomen eetlust	vaak	zeer vaak	soms
	hyperglykemie	soms		
	hypoglykemie	soms	niet bekend	niet bekend
	dehydratie	soms	niet bekend	niet bekend
	hyperlipidemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hypercholesterolemie		vaak	
	hyperfosfatemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hypoproteïnemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	abnormale gewichtstoename	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	abnormaal gewichtsverlies	vaak	zeer vaak	
	verminderde eetlust		vaak	
	vertraagde groei			vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	stemmingswisselingen			
	-lange termijn	vaak	vaak	vaak
	-korte termijn	soms	zeer 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	vaak	vaak	vaak
	-korte termijn	vaak	zeer vaak	soms
	angst	vaak	vaak	niet bekend
	waanideeën	niet bekend	soms	niet bekend
	verwarring		vaak	
	zelfmoordgedachte	niet bekend	niet bekend	
	zelfmoordpoging	niet bekend	niet bekend	
	emotionele labiliteit		zeer vaak	vaak
	persoonlijkheidsstoornis		soms	
	ernstige depressie		vaak	
	abnormale gedachten		vaak	
	euforische stemming		soms	
	vijandigheid		vaak	
	apathie		soms	
agitatie		vaak		
schreeuwen		soms		
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	duizeligheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	hoofdpijn	vaak	zeer vaak	vaak Net als bij andere geneesmiddelen in deze klasse zijn na eerste toediening aan patiënten met een hypofyse-adenoom zeer zeldzame gevallen van hypofyse-apoplexie gemeld.
	paresthesie	vaak	vaak	niet bekend
	lethargie	vaak	niet bekend	niet bekend
	slaperigheid	vaak	vaak	soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	geheugenstoornis	vaak	vaak	niet bekend
	geheugenverlies		vaak	
	amnesie		vaak	
	smaakstoornissen	vaak	soms	niet bekend
	hypo-esthesie	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
	idiopathische intracraniële hypertensie			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	
<i>Oogaandoeningen</i>	troebel zien	vaak	vaak	niet bekend
	oogaandoeningen	niet bekend	soms	niet bekend
	visusstoornis	niet bekend	vaak	niet bekend
	amblyopie	soms	vaak	niet bekend
	droge ogen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	pijn aan de ogen		soms	
<i>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</i>	conjunctivitis		vaak	
	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		
<i>Hartaandoeningen</i>	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		
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>	palpatie		vaak	
	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		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	hematoom	soms		
	hypotensie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	spataderen	niet bekend	niet bekend	
	slechte perifere circulatie	soms		
	perifeer vaatlijden			soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en media- stinum-aandoeningen</i>	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 pulmo- naire disease)	soms		
	pleurale effusie	niet bekend	niet bekend	
	longinfiltratie	niet bekend	niet bekend	
	ademhalingsstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	sinuscongestie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	acuut pulmonair oedeem	vaak		
	longembolie	niet bekend	niet bekend	
	interstitiële longziekte	niet bekend	niet bekend	
	verhoogde speekselvloed		vaak	
	laryngospasme		soms	
	orofaryngeale pijn		vaak	
<i>Maag-darmstelsel- aandoeningen</i>	obstipatie	vaak	vaak	soms
	misselijkheid	vaak	zeer vaak	vaak
	kokhalzen		vaak	
	braken	vaak	vaak	vaak
	gastritis	soms	vaak	
	maag-darmbloedingen	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	
	maag-darmstoornissen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	maagzweren	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	rectale poliepen	niet bekend	niet bekend	
	flatulentie		vaak	
	gingivitis		vaak	soms
	stomatitis		vaak	
	melena		vaak	
	colitis		soms	
	onaangenaam gevoel in de buik		vaak	
	tongaandoening		vaak	
	buikkramp			vaak
<i>Lever- en galaan- doeningen</i>	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		
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>	erytheem	vaak	vaak	
	haaruitval	vaak	vaak	soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	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
	haarziekte	soms	vaak	soms
	jeuk	vaak	vaak	niet bekend
	ontkleuring van de huid		soms	
	nachtzweeten	soms	vaak	
	pigmentatie aandoening	niet bekend	vaak	niet bekend
	huidlaesie	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
	zwellling in het gezicht	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	huiduitslag met puisten			vaak
	hypertrofie van de huid			soms
	purpura			soms
	leukoderma			soms
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	botpijn	zeer vaak	vaak	
	myalgie	vaak	vaak	soms
	botzwellling	vaak	niet bekend	niet bekend
	gewrichtsaandoeningen	niet bekend	vaak	soms
	artralgie	vaak	zeer vaak	soms
	rugpijn	vaak	zeer vaak	
	artritis		soms	
	spierwakte	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
<i>Nier- en urineweg-aandoeningen</i>	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		



Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie			
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen	
	spasmen van de blaas	niet bekend	niet bekend		
	urinewegaandoening	niet bekend	niet bekend		
	obstructie van de urineweg	niet bekend	niet bekend		
	polyurie	soms			
	pijn aan de nieren		vaak		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	gynaecomastie	vaak		vaak	
	gevoelige borsten	vaak	niet bekend	niet bekend	
	verandering van de borsten		vaak	vaak	
	erectiele dysfunctie	zeer vaak			
	testikelatrofie	vaak		niet bekend	
	testikelpijn	soms			
	groter worden van de borsten	soms	vaak	soms	
	pijnlijke borsten	niet bekend	zeer vaak	soms	
	bekkenpijn		vaak		
	stoornis aan de testikels	zeer vaak		niet bekend	
	zwellling van de penis	niet bekend			
	stoornissen van de penis	niet bekend			
	pijnlijke prostaat	niet bekend		niet bekend	
	blaarvorming aan de penis	vaak			
	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 coïtus		vaak		
	uterusaandoening		soms		
	vaginitis		zeer vaak	vaak	
	menorragie		vaak	niet bekend	
	cervixpijn		zeer vaak		
	baarmoederhalsafwijking			soms	
	verworven feminisatie			soms	
		spotting			vaak <i>NB:</i> In het algemeen moet het optreden van vaginale spotting bij voortzetting van de behandeling (na een mogelijke onttrekkingsbloeding in de eerste behandelmaand) worden gezien als een teken van mogelijke onderdosering. De hypofyseonderdrukking moet door een LHRH-test worden bepaald.
	<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	pijn	vaak	zeer vaak	vaak
pijn op de borst		vaak	vaak	niet bekend	
oedeem		vaak	vaak	niet bekend	
perifeer oedeem		zeer vaak	vaak	soms	
gravitatie-oedeem		soms			

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	oedeem op de injectieplaats	vaak		
	droge slijmvliezen	soms		
	asthenie	vaak	zeer vaak	niet bekend
	moeheid	zeer vaak	vaak	
	koorts	vaak	vaak	soms
	reactie op de injectieplaats	zeer vaak	vaak	vaak
	ontsteking op de injectieplaats	vaak	niet bekend	niet bekend
	overgevoeligheid op de injectieplaats		soms	
	verdikking op de injectieplaats	vaak	soms	
	pijn op de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	verharding van de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	(steriel) abces op de injectieplaats	vaak	niet bekend	niet bekend
	zwellings op de injectieplaats	vaak		
	hematomen op de injectieplaats	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	irritatie op de injectieplaats	soms		
	koude rillingen	vaak	vaak	niet bekend
	nodule	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	dorst	niet bekend	vaak	niet bekend
	malaise	soms	vaak	
	influenza-achtige ziekte	vaak		
	verstoorde manier van lopen	soms		
	ontsteking	niet bekend	niet bekend	
	bekkenfibrose	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	het heet hebben		zeer vaak	
	gezichtsoedeem		soms	
	gegeneraliseerd oedeem		vaak	
	pruritis op de injectieplaats		vaak	
	bloeding op de injectieplaats		vaak	
	algemene verslechtering van de fysieke toestand		zeer vaak	
	irritatie		vaak	
	hypertrofie			soms
<i>Onderzoeken</i>	QT-verlenging	niet bekend		
	hematocriet verlaagd	vaak		
	hemoglobine verlaagd	vaak		
	verlies van botmassa	niet bekend	zeer vaak	niet bekend
	bloedureum verhoogd	vaak	niet bekend	niet bekend
	bloedurinezuur verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	bloedcreatinine verhoogd	vaak	niet bekend	niet bekend
	toegenomen rode bloedcelsedimentatiesnelheid	soms		soms
	bloedcalcium verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	bloedalkalinefosfatase verhoogd	vaak		
	bloedlactaatzuurdehydrogenase verhoogd	zeer vaak		
	PSA toegenomen	vaak		
	ALT toegenomen	vaak		
	AST toegenomen	zeer vaak		
	gammaglutamyltransferase toegenomen	vaak		
	ecg-afwijkingen	vaak	niet bekend	
	tekenen myocardischemie in ecg	niet bekend	niet bekend	
	bloed testosteron toegenomen	soms		
	abnormale leverfunctietest	soms	vaak	niet bekend
	aantal bloedplaatjes verlaagd	soms	niet bekend	
	bloedkalium verlaagd	niet bekend	niet bekend	
	proteïne in urine	soms		
	aantal witte bloedcellen verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	aantal witte bloedcellen verlaagd	niet bekend	niet bekend	
	PT verlengd	niet bekend	niet bekend	
	geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) verlengd	niet bekend	niet bekend	
	transaminase toegenomen	vaak		

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	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
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	fractuur	soms		
	wervelfractuur	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hoofdletsel	soms		
	vallen	soms		
	occlusie van hulpmiddel	soms		
<i>Chirurgische en medische verrichtingen</i>	tumorexcisie	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](http://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 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 ERC 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 oestrogenspiegels 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 ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg leidt echter tot afgenomen spiegels van LH en FSH, waarbij de testosteronproductie daalt tot op castratieniveau. Deze effecten treden op binnen 2 tot 4 weken na aanvang van de behandeling en blijven gedurende de duur van de therapie gehandhaafd.

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

Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg biedt een alternatief voor patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom bij wie toediening van oestrogenen resulteert in een verhoogd risico.

Bij patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker (CRPC) is uit klinische studies gebleken dat voortgezet gebruik van GnRH-agonisten, zoals leuproreline, naast de toepassing van middelen, zoals de androgeenremmers abirateronacetaat 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 gonadotropineconcentraties 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 menstruatiecycclus 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 ERC 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 <sup>14</sup>C-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.

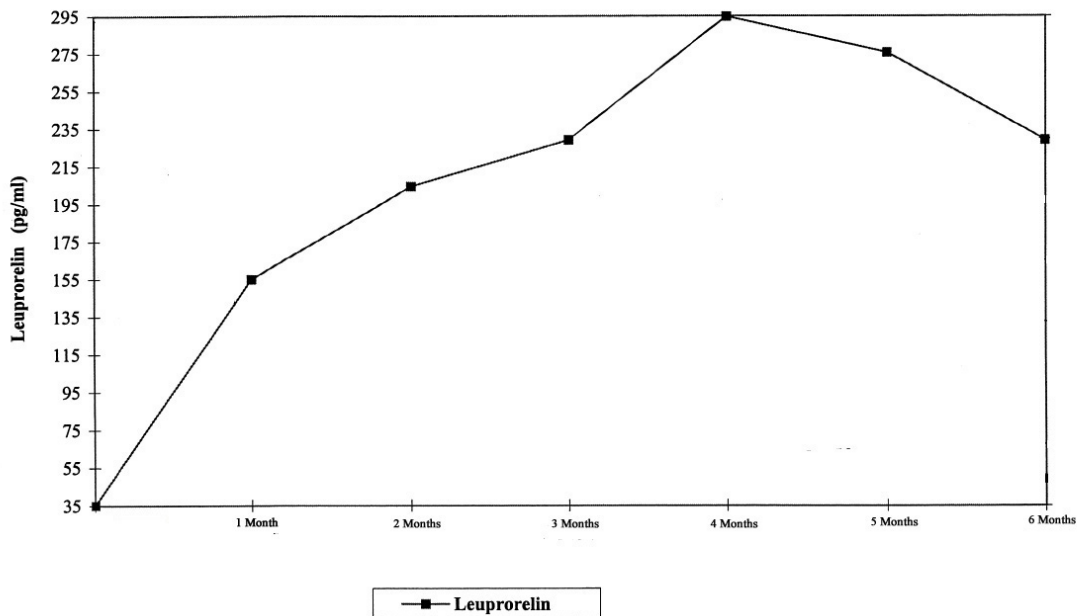
#### Speciale patiëntenpopulaties

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:** Leuporelineconcentraties in serum tijdens de eerste zes maanden na behandeling met leuporeline-acetaat als 3-maandelijks depotformulering (twee subcutane injecties) (n=42-43)

### 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige toediening van leuporeline 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 reproductietoxiciteitsstudies 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 dosisgerelateerde 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 de het etiket op de verpakking 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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Leuporeline-acetaat ERC PDS Depot moet direct nadat de suspensie is gemaakt, worden toegediend.

### 6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Leuporeline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg injectiespuiten: 1 voorgevulde tweekamerspuit bevattende 11,25 mg leuporeline-acetaat en 1 ml oplosmiddel voor reconstitutie. De injectiespuit is van glas met chloorbutylstoppers en een 23G naald.

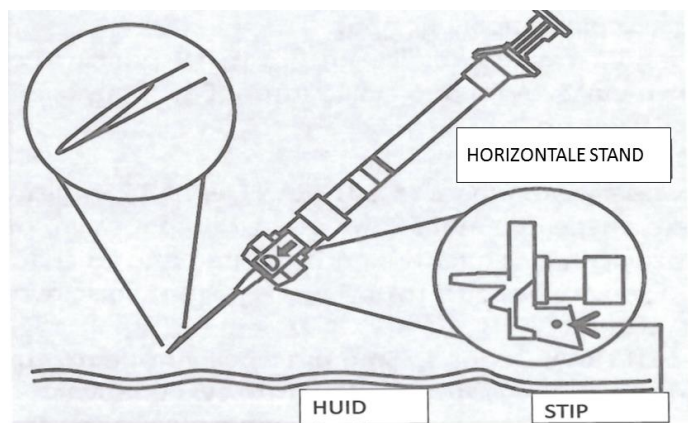
### 6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

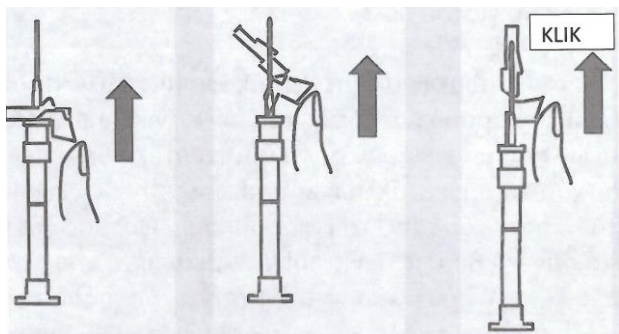
4. Schud de injectiespuit voorzichtig om de deeltjes goed te mengen met het oplosmiddel zodat een uniforme suspensie ontstaat. De suspensie zal er melkachtig uitzien.
5. Wanneer de deeltjes blijven kleven aan de stopper, dient u met uw vinger tegen de injectiespuit te tikken.
6. Verwijder het beschermkapje rond de naald en beweeg de 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 ERC PDS Depot onmiddellijk na het mixen te worden toegediend.

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

*Gebruik van het veiligheidssysteem*



8. Controleer op het moment van de injectie de richting van het **veiligheidssysteem** (met de stip naar boven), zoals op de afbeelding, en injecteer de gehele inhoud van de spuit.



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

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

*Registratiehouder:*

Euro Registratie Collectief b.v.

Kempkens 2200

5465 PR Veghel

*Ompakker (zie etiket op de buitenverpakking):*

Brocef B.V., Sportparkweg 12, 3604 AW Maarssen

of

Stephar B.V., Kempkens 2200, 5465 PR Veghel

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

RVG 130101//30198 Leuproreline-acetaat ERC PDS Depot 3 maanden 11,25 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie (Frankrijk)

**Deze informatie voor de medische beroepsgroep is voor het laatst goedgekeurd in april 2023.**

BS001535– mmjj / 040722-0722\_BBAA0A