SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

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

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

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

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

In de meeste gevallen voldoet een onderhoudsdosering van 3,75 mg/maand.
De dosering kan worden aangepast op geleide van de farmacodynamische parameters en het klinisch effect. Derhalve dienen de serumconcentraties van LH (LH-respons en eventueel ook FSH na GnRH stimulatie), E2 dan wel testosteron en de lengte en gewicht elke drie maanden te worden gecontroleerd.

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

Pediatrische patiënten

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

Het doseringsschema dient individueel te worden aangepast.
De aanbevolen startdosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht.

Kinderen met een lichaamsgewicht ≥ 20 kg
Een suspensie van 44,1 mg microcapsules met gereguleerde afgifte (3,75 mg leuproreline-acetaat) in 1 ml vehiculumoplossing wordt eenmaal per maand toegediend als enkele subcutane injectie.

Kinderen met een lichaamsgewicht < 20 kg
In deze zeldzame gevallen moet de volgende dosering worden toegediend op basis van de klinische activiteit van de centrale pubertas praecox:

Eenmaal per maand wordt 0,5 ml (1,88 mg leuproreline-acetaat) toegediend als enkele subcutane injectie.

Het restant van de suspensie moet worden weggedaan. De gewichtstoename van het kind moet worden gemonitord.

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

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

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

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

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

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

NB:

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

Wijze van toediening

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

4.3. Contra-indicaties

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

Bij meisjes met centrale pubertas praecox:

- zwangerschap en lactatie
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Ernstige bijwerkingen van de huid
In verband met de behandeling met leuproreline zijn ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) gemeld, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Wanneer dit geneesmiddel wordt voorgeschreven, dienen patiënten te worden ingelicht over de tekenen en symptomen. Zij moeten nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, dan moet leuproreline onmiddellijk worden stopgezet en een alternatieve behandeling worden overwogen (indien nodig).

Idiopathische intracraniële hypertensie
Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld door patiënten die leuproreline ontvingen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor verschijnselen en symptomen van idiopathische intracraniële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, zichtstoornissen en tinnitus. Indien idiopathische intracraniële hypertensie optreedt, moet worden overwogen het gebruik van leuproreline te staken**.**

Bij de vrouw
Behandeling met Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg dient onder specialistische begeleiding te geschieden.
Alvorens de behandeling te starten dient te worden onderzocht of de patiënte zwanger is. In geval van twijfel dient een zwangerschapstest te worden uitgevoerd. Orale contraceptiva en andere contraceptiemaatregelen op hormonale basis dienen vóór de aanvang van de behandeling met Lucrin

PDS Depot 1 maand 3,75 mg te worden gestaakt. Tijdens de behandeling dienen andere (niet hormonale) methoden van contraceptie te worden gebruikt. De behandeling dient te worden gestaakt zodra zwangerschap wordt geconstateerd.

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

Verlies van botmineraaldichtheid (BMD) kan verwacht worden bij de natuurlijk optredende menopauze. Daarom kan dit ook optreden bij een medisch geïnduceerde hypo-oestrogene status. Waarschijnlijk veroorzaakt het gebruik van LHRH-agonisten vermindering van de BMD met gemiddeld 1% per maand gedurende een 6 maanden durende behandelingsperiode. Met elke 10% verlies van botmineraaldichtheid wordt de kans op fracturen met 2-3 keer verhoogd. Verlies van BMD is reversibel gebleken na het voltooien van een behandeling van zes maanden. Klinisch onderzoek liet een verlies van BMD zien van 3.2% na 6 maanden en 6.3% na 12 maanden behandeling met leuproreline monotherapie.
Het is aangetoond dat bij patiënten die leuproreline krijgen voor de behandeling van endometriose, door de toevoeging van hormonale substitutietherapie het verlies van botmineraaldichtheid en het optreden van vasomotore symptomen worden beperkt (zie ook rubriek 4.8).
De oorzaak van abnormale vaginale bloedingen dient te worden vastgesteld voordat een behandeling met Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg wordt begonnen.

<u>Bij de man</u>
<u>Prostaatkanker</u>

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

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

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

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

Metabole veranderingen
Het gebruik van androgeendeprivatietherapie, waaronder GnRH-agonisten, kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op metabole veranderingen zoals hyperglykemie, diabetes, hyperlipidemie en leververvetting. Hyperglykemie kan het ontwikkelen van diabetes mellitus of verslechtering van de glykemische controle bij patiënten met diabetes betekenen. Patiënten met een verhoogd risico moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van het metabool syndroom

waaronder ook op lipiden, bloedglucose en/of HbA1c, en behandeld worden volgens de huidige klinische praktijk.

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

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

Laboratoriumtesten
De respons op de therapie met leuproreline kan bewaakt worden door de serumspiegels van testosteron, prostaat specifiek antigeen en zure fosfatase te meten. De testosteronspiegels stijgen ten gevolge van de initiële doses en dalen daarna geleidelijk in 2 weken. Spiegels als na castratie (0,25 ng/ml) worden na 2 tot 4 weken bereikt en blijven dan gehandhaafd gedurende de gehele duur van de behandeling met Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg.
Er is een voorbijgaande stijging waargenomen van de zure fosfatase spiegels vroeg in de behandeling. Gewoonlijk treedt een daling op van deze verhoogde spiegels in de tweede tot vierde week van meer dan 25%.

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

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

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

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

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

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

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

Afwijken van het doseringsschema of inadequate dosering kan leiden tot een ontoereikende controle van het puberale proces. De consequenties van een slechte controle zijn het terugkeren van tekenen van pubertijd, zoals menstruatie, borstontwikkeling of testiculaire groei. Wanneer de therapeutische dosis vastgesteld is, keren de gonadotropine- en geslachtshormoonconcentraties terug naar prepuberale niveaus.
De lange termijn gevolgen van inadequate controle van de steroïdsecretie door de gonaden zijn niet bekend. Een verdere compromittering van een volwassen gestalte is mogelijk.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zie rubriek *4.3 Contra-indicaties*.

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

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

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

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

Er zijn geen aanwijzingen dat Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg het reactievermogen nadelig zou beïnvloeden.

4.8. Bijwerkingen

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

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

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

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

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

De volgende bijwerkingen zijn tijdens klinische studies waargenomen of zijn gemeld uit post-marketing surveillance met deze of met andere Lucrin-formuleringen.

Orgaansysteem	**Bijwerking**	**Frequentie**		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
Infecties en parasitaire aandoeningen	infectie	niet bekend	soms	soms
	rhinitis	soms	soms	soms
	vaginale infectie		zeer vaak	vaak
	bronchitis	vaak		
	urineweginfectie	vaak	vaak	niet bekend
	abces	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	geïnfecteerde cysten	soms		
	virale infectie	soms		
	candidiasis	soms	vaak (vulvovaginaal)	
	sepsis	soms		
	influenza		vaak	soms
	faryngitis	niet bekend	vaak	soms
	pneumonie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	sinusitis			soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	bovenste luchtweginfectie		soms	
	huidschimmelinfectie	soms		
	pyelonefritis		soms	
	steenpuist		soms	
	nasofaryngitis		vaak	
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	neoplasma	soms	soms	soms (cervix neoplasma)
	pseudolymfoom	soms		
	huidcarcinoom	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	borst neoplasma		soms	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	leukopenie		soms	
	anemie	vaak	niet bekend	
	lymfadenopathie		soms	
	eosinofilie	soms		
	anemie door ijzergebrek		vaak	
	coagulopathie		soms	
Immuunsysteem-aandoeningen	overgevoeligheid	soms		soms
	anafylactische reactie	niet bekend	niet bekend	zeer zelden
	algemene allergische reacties (koorts, uitslag, zoals jeuk)			zeer zelden
Endocriene aandoeningen	Goiter - vergroting van de schildklier	niet bekend	niet bekend	soms
	hypofysaire apoplexie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	thyroiditis		vaak	
	voortijdige puberteit			soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	anorexie	vaak	soms	
	diabetes mellitus	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	toegenomen eetlust	vaak	zeer vaak	soms
	hyperglykemie	soms		
	hypoglykemie	soms	niet bekend	niet bekend
	dehydratie	soms	niet bekend	niet bekend
	hyperlipidemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hypercholesterolemie		vaak	
	hyperfosfatemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hypoproteïnemie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	abnormale gewichtstoename	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	abnormaal gewichtsverlies	vaak	zeer vaak	
	verminderde eetlust		vaak	
	vertraagde groei			vaak

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
Psychische stoornissen	stemmings-wisselingen -lange termijn -korte termijn	 vaak soms	 vaak zeer vaak	 vaak soms
	nervositeit	niet bekend	zeer vaak	soms
	verminderd libido	zeer vaak	zeer vaak	
	toename van het libido	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	slapeloosheid	vaak	zeer vaak	niet bekend
	slaapstoornis	soms	vaak	niet bekend
	depressie -lange termijn -korte termijn	 vaak vaak	 vaak zeer vaak	 vaak soms
	angst	vaak	vaak	niet bekend
	waanideeën	niet bekend	soms	niet bekend
	verwarring		vaak	
	zelfmoordgedachte	niet bekend	niet bekend	
	zelfmoordpoging	niet bekend	niet bekend	
	emotionele labiliteit		zeer vaak	vaak
	persoonlijkheids-stoornis		soms	
	ernstige depressie		vaak	
	abnormale gedachten		vaak	
	euforische stemming		soms	
	vijandigheid		vaak	
	apathie		soms	
	agitatie		vaak	
	schreeuwen		soms	
Zenuwstelsel-aandoeningen	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
	geheugenstoornis	vaak	vaak	niet bekend
	geheugenverlies		vaak	
	amnesie		vaak	
	smaakstoornissen	vaak	soms	niet bekend
	hypoesthesie	vaak	vaak	niet bekend

Orgaansysteem	**Bijwerking**	**Frequentie**		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	syncope	niet bekend	vaak	soms
	migraine		zeer vaak	
	hypertonie		vaak	
	ataxie		soms	
	tremor	soms	vaak	
	enkelvoudige partiële toevallen	soms		
	hyperkinesie		vaak	soms
	perifere neuropathie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	cerebraal vasculaire toeval	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	bewustzijnsverlies	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	transient ischemic attack (TIA)	niet bekend	niet bekend	
	paralyse	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	neuromyopathie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	convulsie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	posturale duizeligheid		vaak	
	abnormale coördinatie		vaak	
	lokale convulsies		vaak	
	idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
Oogaandoeningen	troebel zien	vaak	vaak	niet bekend
	oogaandoeningen	niet bekend	soms	niet bekend
	visusstoornis	niet bekend	vaak	niet bekend
	amblyopie	soms	vaak	niet bekend
	droge ogen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	pijn aan de ogen		soms	
	conjunctivitis		vaak	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	oorpijn	soms	soms	
	draaiduizeligheid	soms	vaak	
	tinnitus	soms	vaak	niet bekend
	gehoorstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	doofheid		vaak	
	bewegingsziekte		vaak	
	zwelling van het oor		vaak	
Hartaandoeningen	congestief hartfalen	vaak	niet bekend	
	aritmieën	vaak	niet bekend	niet bekend
	myocardinfarct	vaak	niet bekend	
	angina pectoris	vaak	niet bekend	
	ventriculaire extrasystolen	soms		
	tachycardie	niet bekend	vaak	niet bekend
	hartfalen	soms		
	bradycardie	soms	niet bekend	soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	plotselinge hartdood	niet bekend		
	atrioventriculair blok	soms		
	palpitatie		vaak	
Bloedvataandoeningen	opvliegers	zeer vaak	zeer vaak	niet bekend
	vasodilatatie	zeer vaak	zeer vaak	vaak
	angiopathie	soms		
	lymfoedeem	vaak	niet bekend	niet bekend
	hypertensie	vaak	vaak	soms
	tromboflebitis	vaak		
	flebitis	niet bekend	niet bekend	
	trombose	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	aneurysma	soms		
	circulatoire collaps	soms		
	overmatig blozen	zeer vaak		
	hematoom	soms		
	hypotensie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	spataderen	niet bekend	niet bekend	
	slechte perifere circulatie	soms		
	perifeer vaatlijden			soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	pleurawrijven	vaak	niet bekend	
	longfibrose	vaak	niet bekend	
	bloedneus	soms	vaak	soms
	dyspneu	vaak	vaak	niet bekend
	hemoptysis	soms	niet bekend	
	emfyseem	soms		
	dysfonie		soms	
	hoest	soms	vaak	niet bekend
	astma	vaak		soms
	COPD (chronische obstructieve pulmonaire disease)	soms		
	pleurale effusie	niet bekend	niet bekend	
	longinfiltratie	niet bekend	niet bekend	
	ademhalingsstoornis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	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	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	obstipatie	vaak	vaak	soms
	misselijkheid	vaak	zeer vaak	vaak
	kokhalzen		vaak	
	braken	vaak	vaak	vaak

Orgaansysteem	**Bijwerking**	**Frequentie**		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	gastritis	soms	vaak	
	maagdarmbloedingen	vaak	niet bekend	niet bekend
	opgezette buik	vaak	vaak	niet bekend
	diarree	vaak	vaak	niet bekend
	dysfagie	niet bekend	niet bekend	soms
	dyspepsie		vaak	soms
	bloedend tandvlees		soms	
	droge mond	niet bekend	vaak	niet bekend
	buikpijn		vaak (hoog en laag)	vaak
	zweren aan de twaalfvingerige darm	niet bekend	niet bekend	
	maagdarmstoornissen	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	maagzweren	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	rectale poliepen	niet bekend	niet bekend	
	flatulentie		vaak	
	gingivitis		vaak	soms
	stomatitis		vaak	
	melena		vaak	
	colitis		soms	
	onaangenaam gevoel in de buik		vaak	
	tongaandoening		vaak	
	buikkramp			vaak
Lever- en galaandoeningen	abnormale leverfunctie	niet bekend	vaak	
	ernstige leverschade	niet bekend	niet bekend	
	cholestatische hepatitis	soms		
	hepatocellulaire beschadiging	soms		
	geelzucht	niet bekend	niet bekend	
	gevoeligheid van de lever		soms	
	hepatische steatose		vaak	
Huid- en onderhuidaandoeningen	erytheem	vaak	vaak	
	erythema multiforme	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	haaruitval	vaak	vaak	soms
	ecchymose	vaak	vaak	niet bekend
	huiduitslag	soms	vaak	vaak
	maculopapulaire huiduitslag	soms	soms	
	droge huid	soms	vaak	niet bekend
	overgevoeligheid voor licht	niet bekend	soms	niet bekend
	urticaria	niet bekend	vaak	niet bekend
	overmatig zweten	zeer vaak	zeer vaak	niet bekend
	dermatitis	niet bekend	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	Stevens-Johnson-syndroom / toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN) (zie rubriek 4.4)	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	toxische huideruptie	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
	huidlesie	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	koud zweet	soms		
	acne		zeer vaak	vaak
	seborroe		vaak	
	abnormale lichaamsgeur		soms	vaak
	hirsutisme		vaak	soms
	eczeem		vaak	
	nagelaandoening		vaak	soms
	huidaandoening		soms	
	huidnodule		vaak	
	bulleuze dermatitis		vaak	
	striae			vaak
	zwelling in het gezicht	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	huiduitslag met puisten			vaak
	hypertrofie van de huid			soms
	purpura			soms
	leukoderma			soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	botpijn	zeer vaak	vaak	
	myalgie	vaak	vaak	soms
	botzwelling	vaak	niet bekend	niet bekend
	gewrichts-aandoeningen	niet bekend	vaak	soms
	artralgie	vaak	zeer vaak	soms
	rugpijn	vaak	zeer vaak	
	artritis		soms	
	spierzwakte	zeer vaak	vaak	
	spiertrekking		vaak	
	pijn in de extremiteiten	vaak		
	spierspasmen	vaak	vaak	

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

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	gespannen borsten		soms	
	borstatrofie		vaak	
	genitale afscheiding		vaak	vaak
	vaginale afscheiding		vaak	vaak
	galactorroe		vaak	
	metrorragie		vaak	niet bekend
	menopauzale symptomen		vaak	
	pijnlijke coitus		vaak	
	uterusaandoening		soms	
	vaginitis		zeer vaak	vaak
	menorragie		vaak	niet bekend
	cervixpijn		zeer vaak	
	baarmoederhals-afwijking			soms
	verworven feminisatie			soms
	spotting			vaak *NB*: In het algemeen moet het optreden van vaginale spotting bij voortzetting van de behandeling (na een mogelijke onttrekkingsbloeding in de eerste behandelmaand) worden gezien als een teken van mogelijke onderdosering. De hypofyse-onderdrukking moet door een LHRH-test worden bepaald
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	pijn	vaak	zeer vaak	vaak
	pijn op de borst	vaak	vaak	niet bekend
	oedeem	vaak	vaak	niet bekend
	perifeer oedeem	zeer vaak	vaak	soms
	gravitatie-oedeem	soms		
	oedeem op de injectieplaats	vaak		
	droge slijmvliezen	soms		
	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

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	overgevoeligheid op de injectieplaats		soms	
	verdikking op de injectieplaats	vaak	soms	
	pijn op de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	verharding van de injectieplaats	vaak	zeer vaak	niet bekend
	(steriel) abces op de injectieplaats	vaak	niet bekend	niet bekend
	zwelling op de injectieplaats	vaak		
	hematomen op de injectieplaats	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	necrose 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
Onderzoeken	QT-verlenging	niet bekend		
	hematocriet verlaagd	vaak		
	hemoglobine verlaagd	vaak		
	verlies van botmassa	niet bekend	zeer vaak	niet bekend
	bloedureum verhoogd	vaak	niet bekend	niet bekend
	bloedurinezuur verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	bloedcreatinine verhoogd	vaak	niet bekend	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	bij vrouwen	bij kinderen
	toegenomen rode bloedcelsedimentatie-snelheid	soms		soms
	bloedcalcium verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	bloedalkaline-fosfatase verhoogd	vaak		
	bloedlactaatzuur-dehydrogenase verhoogd	zeer vaak		
	PSA toegenomen	vaak		
	ALT toegenomen	vaak		
	AST toegenomen	zeer vaak		
	gammaglutamyltrans-ferase toegenomen	vaak		
	ECG afwijkingen	vaak	niet bekend	
	tekenen myocard ischemie in ECG	niet bekend	niet bekend	
	bloed testosteron toegenomen	soms		
	abnormale leverfunctietest	soms	vaak	niet bekend
	aantal bloedplaatjes verlaagd	soms	niet bekend	
	bloedkalium verlaagd	niet bekend	niet bekend	
	proteïne in urine	soms		
	aantal witte bloedcellen verhoogd	soms	niet bekend	niet bekend
	aantal witte bloedcellen verlaagd	niet bekend	niet bekend	
	PT verlengd	niet bekend	niet bekend	
	geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) verlengd	niet bekend	niet bekend	
	transaminase toegenomen	vaak		
	hartruis	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	LDL toegenomen	niet bekend	niet bekend	
	bloedtriglyceriden verhoogd	niet bekend	niet bekend	
	bloedbilirubine verhoogd	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	aantal reticulocyten verhoogd	soms		
	verhoogde lichaamstemperatuur		soms	
	positieve test op occult bloed		vaak	
	abnormale uitslagen van laboratorium-onderzoek		soms	

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie		
		bij mannen	**bij vrouwen**	**bij kinderen**
	aanwezigheid van antinucleaire antilichamen			soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	fractuur	soms		
	wervelfractuur	niet bekend	niet bekend	niet bekend
	hoofdletsel	soms		
	vallen	soms		
	occlusie van hulpmiddel	soms		
Chirurgische en medische verrichtingen	tumor excisie	soms		
	transurethrale blaasresectie	soms		
	lithotripsie	soms		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadotropine releasing hormoonanaloga, ATC code: L02AE02

Het actieve bestanddeel van Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg is leuproreline, een synthetisch nonapeptide. Dit nonapeptide is een analogon van het natuurlijke, in de hypothalamus geproduceerde hormoon LH-RH (gonadoreline, "gonadotropin-releasing hormone"). Leuproreline kan de groei van bepaalde hormoonafhankelijke tumoren remmen alsmede atrofie van de voortplantingsorganen veroorzaken.
Tot nu toe zijn er geen gegevens over de vorming van antistoffen na langdurige behandeling.

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

Analoog aan de toepassing van leuproreline bij de vrouw treedt ook bij de man een voorbijgaande stijging van de LH- en FSH- spiegels op die resulteert in een verhoging van de testosteronsecretie. Voortgezet gebruik van Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg leidt echter tot afgenomen spiegels van LH en FSH, waarbij de testosteronproductie daalt tot op castratieniveau. Deze effecten treden op binnen 2 tot 4 weken na aanvang van de behandeling en blijven gedurende de duur van de therapie gehandhaafd.
Leuproreline oefent derhalve een specifieke werking uit op de hypofysaire gonadotropinen en de menselijke voortplantingsorganen. Deze specificiteit vermindert de kans op vooral cardiovasculaire bijwerkingen, die bij oestrogenen optreden, zoals na gebruik van diethylstilbestrol; eveneens vermindert de kans op andere afgeleide bijwerkingen, zoals: gynaecomastie en aandoeningen van de lever en de galblaas, trombo-embolie en oedeem. Het staken van de therapie resulteert in een herstel van de normale activiteit van het hypofyse-gonadesysteem, waarmee de behandeling reversibel is.

Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg biedt een alternatief voor patiënten met gemetastaseerd prostaatcarcinoom bij wie toediening van oestrogenen resulteert in een verhoogd risico.

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

Pediatrische patiënten

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

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

De volgende therapeutische effecten kunnen worden aangetoond:

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

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

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

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Leuproreline is na orale toediening niet actief. De biologische beschikbaarheid na subcutane toediening is vergelijkbaar met die na intramusculaire toediening. Na éénmalige toediening van

Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg zijn na een maand nog detecteerbare spiegels aanwezig. Na chronische toediening treedt geen accumulatie op.

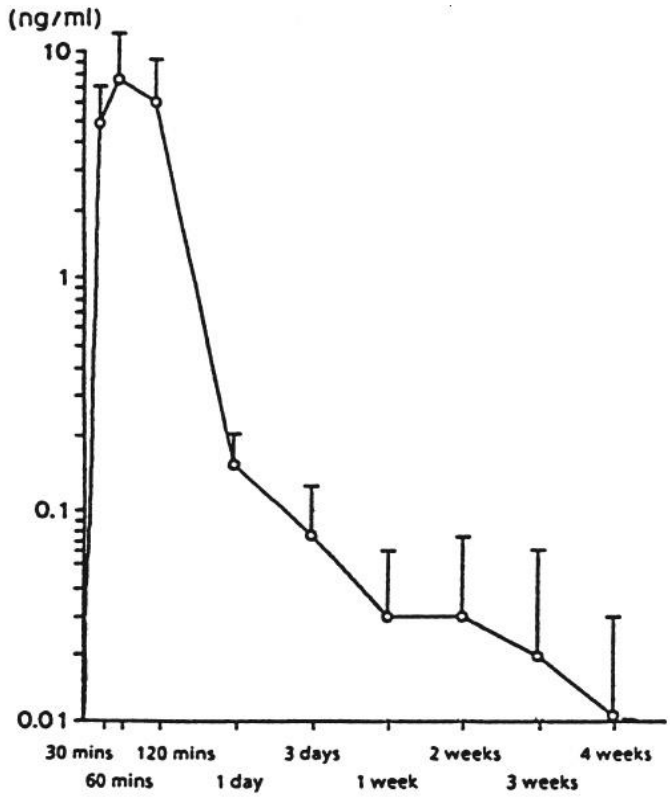
Distributie
Het gemiddelde steady-state distributievolume van leuproreline-acetaat na intraveneuze toediening van een bolusinjectie bij gezonde mannelijke vrijwilligers was 27 L. *In vitro* binding aan humane plasma-eiwitten varieerde tussen 43% tot 49%.

Biotransformatie
Bij gezonde mannelijke vrijwilligers gaf een intraveneuze bolusinjectie van 1 mg leuproreline-acetaat een gemiddelde systemische klaring van 7,6 L/u, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer drie uur, gebaseerd op een tweecompartimentenmodel.
Dierstudies hebben aangetoond dat ^{14}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
Bij kinderen is na vier weken de leuprorelineplasmaspiegel hoger dan bij volwassenen die met eenzelfde dosering zijn behandeld. Figuur 1 toont de leuprorelineconcentraties in het serum na een eenmalige s.c. toediening van leuproreline-acetaat depot in een dosering van 30 µg/kg lichaamsgewicht. De piekserumconcentraties worden zestig minuten na toediening bereikt (7,81 ± 3,59 ng/ml). De AUC_{0-672} is 105,78 ± 52,40 ng x uur/ml.



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

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder voor suspensie voor injectie: gelatine, copolymeer van melkzuur en glycolzuur, mannitol (E421).
Oplosmiddel voor suspensie voor injectie: natriumcarboxymethylcellulose (E466), mannitol (E421), polysorbaat 80 (E433), geconcentreerd azijnzuur (E260, voor pH aanpassing) en water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

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. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitueren heeft plaats gevonden onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg: 1 voorgevulde tweekamerspuit bevattende 3,75 mg leuproreline-acetaat en 1 ml oplosmiddel voor reconsitutie. De injectiespuit is van glas met chloorbutyl-rubberen stoppers en een roestvrijstalen 25G 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 Lucrin PDS Depot onmiddellijk na het mixen te worden toegediend.

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

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

AbbVie B.V.
Wegalaan 9
2132 JD Hoofddorp
Tel.: 088 322 2843

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

In het register ingeschreven onder RVG 30197

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2004
Datum van laatste verlenging: 11 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8 en 6.1: 26 november 2025