

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Leuproreline Sandoz depot 3 maanden 5 mg, implantaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke implantaat bevat 5 mg leuproreline (als acetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Implantaat (biodegradeerbaar).

Wit tot lichtgeel cilindervormig staafje (lengte 10 mm) in een voorgevulde spuit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Behandeling van gemetastaseerd prostaat carcinoma, waarbij suppressie van de testosteronproductie gewenst is.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 5 mg leuproreline subcutaan eens in de drie maanden.

Wanneer de datum van toediening bij uitzondering tot 4 weken verschoven wordt, zou er bij de meerderheid van de patiënten geen achteruitgang mogen zijn in therapeutisch effect (zie rubriek 5.1).

Wijze van toediening

Leuproreline Sandoz dient alleen bereid en toegediend te worden door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met deze procedures.

Indien het steriele sachet beschadigd is, mag de voorgevulde spuit niet gebruikt worden. Onmiddellijk gebruiken na openen van het steriele sachet (zie onder).

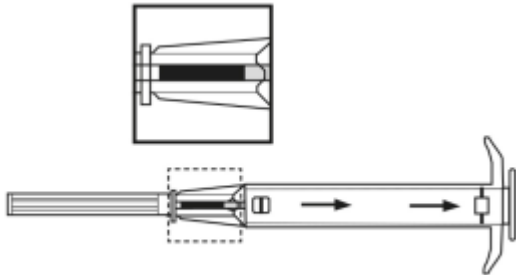
Het implantaat dient subcutaan ingebracht te worden in de abdominale huid.

Instructies voor gebruik:

Lees deze instructies nauwkeurig door, omdat de applicator die bij dit geneesmiddel wordt geleverd anders kan zijn dan de anderen die u gebruikt heeft.

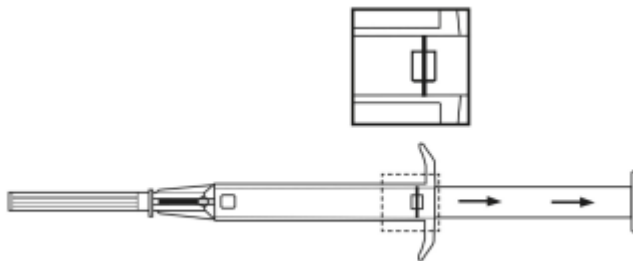
1. Desinfecteer de injectieplaats op de buikwand onder de navellijn.

2. Verwijder de applicator uit de steriele zak en controleer of het implantaat zichtbaar is in het depot (zie omkaderde afbeelding). Houd, voor controle, de applicator tegen het licht of schud het zachtjes.

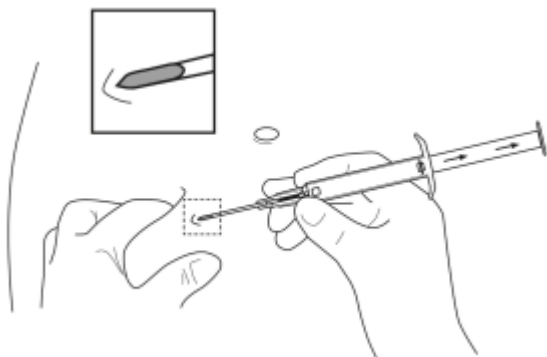


3. Trek de zuiger van de applicator **helemaal achteruit totdat u een complete lijn kan zien in de tweede afbeelding.**

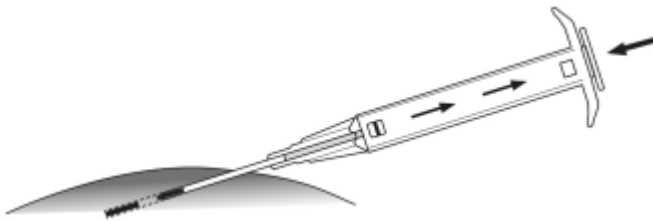
Let op: de zuiger kan alleen vooruit worden geduwd om het implantaat te injecteren als het eerst **volledig achteruit getrokken** is!



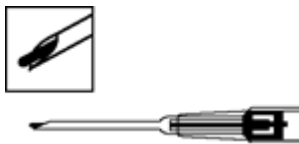
4. Verwijder het beschermkapje van de naald.
5. Houd de applicator met één hand vast. Pak met de andere hand de huid van de buik onder de navellijn van de patiënt vast. Zie de afbeelding. Breng de **gehele naald** onder een kleine hoek, bijna parallel aan de huid, **met de naaldopening naar boven**, in het subcutane weefsel.



6. **Trek** voorzichtig de applicator ongeveer **1 cm achteruit**. Dit zorgt voor het punctiekanaal voor het implantaat.
7. Injecteer het implantaat in het punctiekanaal door de zuiger **helemaal** naar voren te duwen totdat deze op zijn plaats komt en u **een klik hoort**.



8. Trek de naald terug. Controleer of het lichtblauwe uiteinde van de zuiger zichtbaar is aan het naalduiteinde om u ervan te verzekeren dat het implantaat goed geïnjecteerd is.



4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof leuprorelineacetaat, vergelijkbare nonapeptiden of voor de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof.
- Patiënten met hormoonongevoelige tumoren en na orchidectomie.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met dit middel dient slechts onder de supervisie van een specialist te gebeuren.

Depressie

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH-agonisten, zoals leuproreline, 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 leuprorelineacetaat. Convulsies dienen behandeld te worden volgens de huidige klinische praktijk.

Opvlammingseffect

De behandeling van patiënten met prostaatacarcinoom dient onder adequate controle te geschieden door een arts die bekend is met hormonale therapie. Tijdens de eerste week 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 GnRH-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 week goed geobserveerd worden. Bij deze patiënten zijn orchidectomie en oestrogeen-behandeling veiliger. Patiënten met metastasen in de wervels dienen in het begin van de therapie met leuprorelineacetaat nauwlettend te worden geobserveerd (zie rubriek 4.8). Een tijdelijke gecombineerde behandeling met een antiandrogeen op geleide van het klinisch beeld kan in die fase worden overwogen.

Het effect van leuprorelineacetaat op botlaesies kan vastgesteld worden aan de hand van botscaans.

De werkzaamheid en veiligheid zijn voor kinderen niet vastgesteld.

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.

Idiopathische intracraniale hypertensie

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

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).

Effect op de QT-interval

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor QT-verlenging, en bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen krijgen die het QT-interval zouden kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), dient de arts de voordelen af te wegen tegen de risico's, waaronder de kans op torsades de pointes, voorafgaand aan de start van de behandeling met leuproreline.

Laboratoriumtesten

De respons op de therapie met leuproreline kan bewaakt worden door de serumspiegels van testosteron, zure fosfatase en prostaat specifiek antigeen (PSA) te meten. De testosteronspiegels stijgen ten gevolge van de initiële doses en dalen daarna geleidelijk in 2 weken. Spiegels als na castratie (0,5 ng/ml) worden na 2 tot 4 weken bereikt en blijven dan gehandhaafd gedurende de gehele duur van de behandeling met leuprorelineacetaat.

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%.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Omdat androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen dient gelijktijdig gebruik van leuproreline en geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren zoals klasse IA-geneesmiddelen (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III-geneesmiddelen (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), anti-aritmie geneesmiddelen, methadon, moxifloxacin, anti-psychotica, etc. zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van Leuproreline Sandoz depot 3 maanden 5 mg is niet geïndiceerd bij vrouwen. Echter, gegevens over het gebruik tijdens een beperkt aantal zwangerschappen (n>100) laten geen negatieve/schadelijke effecten zien van leuproreline op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Tot op heden zijn er geen andere relevante epidemiologische data beschikbaar. Dierstudies hebben reproductie toxiciteit (zie rubriek 5.3) aangetoond. Het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

Leuprorelineacetaat dient, op grond van zijn remmende werking op de hypothalamus/hypofyse/gonade as, niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het gebruik van Leuproreline Sandoz depot 3 maanden 5 mg is niet geïndiceerd bij vrouwen.

Echter, het is niet bekend of leuproreline overgaat in de moedermelk. Leuprorelineacetaat dient daarom niet tijdens de lactatie gegeven te worden.

Vruchtbaarheid

Leuprorelineacetaat 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). Klinische en farmacologische studies met leuprorelineacetaat 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 leuprorelineacetaat.

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

Ten gevolge van interindividueel verschillende reacties, kan het reactievermogen tot op zo'n niveau gewijzigd zijn dat het vermogen om te rijden, om machines te bedienen en om te werken in onveilige omstandigheden aangetast kan zijn.

4.8. Bijwerkingen

Tijdens de eerste 7 dagen van de behandeling treedt gewoonlijk een verhoging op van de serumandrogeenspiegels bij patiënten die nog niet behandeld werden met hormonen. Dit kan gepaard gaan met verergering van de klachten en symptomen, gewoonlijk bestaande uit een toename van de gewrichtspijnen. In enkele gevallen is urinewegobstructie met een achteruitgang van de nierfunctie en neurologische compressie met zwakte en paresthesieën van de benen waargenomen (zie rubriek 4.4). Normaliter zijn de beschreven veranderingen tijdelijk en nemen na 1 à 2 weken voortgezette therapie af. Niettemin vormt het risico van tijdelijke exacerbaties van symptomen gedurende de eerste

behandelingsweken een bron van zorg bij patiënten met reeds dreigende neurologische complicaties of met ernstige obstructieve uropathie.

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

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd bij Leuproreline Sandoz depot 3 maanden 5 mg of algemeen bij leuprorelineacetaat therapie bij mannen.

Frequentiegegevens:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

niet bekend (frequentie kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	anemie
Niet bekend	neutropenie
Endocriene aandoeningen	
Zeer vaak	opvliegers, overmatig zweten
Niet bekend	hypofysaire apoplexie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	abnormale gewichtstoename
Soms	hyperglykemie, hypoglykemie
Niet bekend	diabetes mellitus
Psychische stoornissen	
Vaak	stemmingswisselingen, depressie, angst
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	slapeloosheid
Vaak	vermoeidheid, hoofdpijn, algehele zwakte, slaapstoornis
Zelden	duizeligheid
Niet bekend	idiopathische intracraniale hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4), convulsie, syncope
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	tinnitus
Hartaandoeningen	
Zelden	palpataties, hartaritmieën, myocard infarct, verlengd QT-interval (zie rubriek 4.4 en 4.5)
Niet bekend	plotselinge hartdood
Bloedvataandoeningen	
Vaak	aneurysma, hypertensie
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
Vaak	pneumonie
Niet bekend	interstitiële longziekte
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	misselijkheid, braken, verminderde eetlust, bovenbuikspijn
Soms	diarree, constipatie, gastro-intestinale bloeding
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	erytheem, eczeem, pruritus
Soms	huiduitslag
Zelden	haarverlies
Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom / toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN) (zie rubriek 4.4), toxische huidruptie, erythema multiforme

Systeem/Orgaanklasse	Bijwerkingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	botpijn, spierzwakte
Vaak	rugpijn, myalgie, botmetastasen, pijn in de extremiteiten
Soms	spierspasmen
Niet bekend	osteoporose
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak	impotentie en/of verminderd libido
Vaak	dysurie, perineale pijn, urineretentie, nocturie
Zelden	hematurie
Niet bekend	obstructie van de urineweg
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	pijn, infecties, steriele abscessen, ecchymose, verharding en bloeditstortingen op de injectieplaats, perifere oedeem
Vaak	algemene allergische reacties (koorts, jeuk, eczeem)
Soms	loopstoornis, malaise
Zelden	koorts
Onderzoeken	
Vaak	verhoogd alanineaminotransferase

Andere bijwerkingen die geobserveerd werden

Spierzwakte onderste ledematen, nachtzweet, koud zweet, slaperigheid, hematocriet en hemoglobine verlaagd, kortdurende lokale irritatie op de injectieplaats, asthenie, zwelling aangezicht, visusstoornissen, dyspneu, moeilijke ademhaling, pleurawrijven, een paar gevallen van anafylaxie.

Laboratorium

Zoals te verwachten bij een voorbijgaande hypogonade status zijn veranderingen in de HDL/LDL ratio waargenomen. De klinische betekenis hiervan voor de betreffende patiëntenpopulatie gedurende een beperkte behandelingsperiode staat niet vast. Sporadisch werden verhogingen van aspartaatamino-transferase waargenomen.

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 overdosering van leuprorelineacetaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: gonadotropine-releasing hormoon analogen
ATC code: L02AE02

Leuproreline is een synthetisch nonapeptide. Dit nonapeptide is een analoog van het natuurlijke, in de hypothalamus geproduceerde hormoon GnRH (gonadoreline, "gonadotropin-releasing hormone"). Leuproreline kan de groei van bepaalde hormoonafhankelijke tumoren remmen en 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 stijgen wat resulteert in een aanvankelijke verhoging van de testosteronsecretie. Voortgezet gebruik van leuproreline leidt echter tot afgenomen spiegels van LH en FSH, waarbij de testosteronproductie daalt tot onder castratieniveau. De suppressie tot onder castratieniveau treedt gewoonlijk op binnen 2 tot 4 weken na aanvang van de behandeling en blijft gedurende de duur van de therapie gehandhaafd.

Na een tijdelijke toename tot 6,52 ng/ml op dag 2, zakt de testosteronspiegel tot onder castratie-niveaus van 0,5 ng/ml, 3 weken na subcutane toediening, tot aan dag 133 (week 19). Deze resultaten tonen aan dat de suppressie tot op castratie-niveau bij de meerderheid van de patiënten aangehouden wordt als de daaropvolgende dosis door bijzondere omstandigheden na 3 maanden niet kan toegediend worden.

Leuproreline oefent daarom 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 biedt een alternatief voor patiënten met gemetastaseerd prostaatacarcinoom bij wie toediening van oestrogenen resulteert in een verhoogd risico.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De actieve stof, leuprorelineacetaat, wordt continu vrijgegeven vanuit het melkzuur-polymeer na injectie van het biodegradeerbare Leuproreline Sandoz depot 3 maanden 5 mg. Het polymeer degradeert in het lichaam zoals chirurgische materialen.

Na een enkelvoudige subcutane dosis van Leuproreline Sandoz depot 3 maanden 5 mg, werden bij patiënten met prostaatkanker maximale leuproreline serumspiegels van 6,15 ng/ml opgemeten. De AUC over 3 maanden voor behandeling met Leuproreline Sandoz depot 3 maanden 5 mg, kwam neer op 32,4 ng/ml*d. Detecteerbare serumspiegels zijn aanwezig tot 26 weken na toediening.

Het distributievolume van leuproreline is 36 l bij mannen en de totale klaring is 150 ml/min.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar over chronisch gebruik.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige behandeling van ratten en muizen met GnRH-analoga zijn hypofysaire tumoren vastgesteld. Het effect was niet duidelijk dosis-gerelateerd. Hypofysaire tumoren zijn niet vastgesteld bij honden en apen. Het is niet duidelijk wat de relevantie van de hypofysaire tumoren bij ratten en muizen is voor de mens. Hypofysaire tumoren zijn echter wel bekend bij GnRH-analoga.

Bij dierstudies op reproductietoxiciteit zijn embryo-letaliteit, foetale mortaliteit en afname van foetaal gewicht vastgesteld bij klinisch relevante doses bij ratten en konijnen. Bij apen is een afname van het testis gewicht vastgesteld bij mannelijke nakomelingen na maternale behandeling.

Bij carcinogeniciteitsstudies bij ratten is een toename van hypofysaire tumoren vastgesteld. Dit effect is niet vastgesteld bij muizen. De invloed van leuproreline op de ontwikkeling van hypofysaire defecten bij de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Polymelkzuur.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

4 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Transparante voorgevulde polycarbonaat injectiespuit voor enkelvoudig gebruik, gevuld met een implantaat en verzegeld in een zakje van polyethyleen tereftalaat/ aluminium/ PE composiet folie.

Verpakkingsgrootte: 1x1 implantaat/injectiespuit met 5 mg leuproreline (als acetaat).

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30594

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 augustus 2006

Datum van laatste verlenging: 2 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.3, 6.4, 6.5, 6.6:
21 augustus 2024.