

## **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 $\geq 20$ kg*

Een suspensie van 44,1 mg microcapsules met geregleerde 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 procox kan het nodig zijn om de dosering te verhogen bij onvoldoende onderdrukking (klinische aanwijzingen zijn bv. spotting of onvoldoende gonadotropine-onderdrukking bij de LHRH-test). De toe te dienen minimale effectieve 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  $30 \pm 2$  dagen zijn om te voorkomen dat opnieuw de symptomen van pubertas praecox optreden.

#### Wijze van toediening

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

### **4.3. Contra-indicaties**

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

Bij meisjes met centrale pubertas praecox:

- zwangerschap en lactatie
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

#### Convulsies

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

#### Idiopathische intracraniele hypertensie

Idiopathische intracraniele hypertensie (pseudotumor cerebri) is gemeld door patiënten die leuproreline ontvingen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor verschijnselen en symptomen van idiopathische intracraniele hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, zichtstoornissen en tinnitus. Indien idiopathische intracraniele 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 fractures 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.

#### Bij de man

De behandeling van patiënten met prostaatacarcinoom 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 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 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%.

#### Pediatrische patiënten:

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

De therapie is een langetermijn behandeling die individueel aangepast wordt. 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 ( $30 \pm 2$  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 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, moxifloxacin, antipsychotica, enz. (zie rubriek 4.4).

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

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zie rubriek 4.3 *Contra-indicaties*.

##### Zwangerschap

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

##### Borstvoeding

Lucrin PDS Depot 1 maand 3,75 mg is gecontraïndiceerd voor gebruik in de lactatieperiode. Het is niet bekend of leuproreline overgaat in de moedermelk. Om deze reden moet het geven van borstvoeding worden gestopt vóór aanvang van de behandeling en mag er geen borstvoeding worden gegeven tijdens de behandeling met 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 paresthesieën van de benen of verslechtering van de urinaire symptomen (zie ook rubriek 4.4).

#### Bij de vrouw:

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

#### Pediatrische patiënten:

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

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

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

| Orgaansysteem                                                                              | Bijwerking                | Frequentie  |                         |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------|
|                                                                                            |                           | bij mannen  | bij vrouwen             | bij kinderen            |
| <i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>                                               | infectie                  | niet bekend | soms                    | soms                    |
|                                                                                            | rhinitis                  | soms        | soms                    | soms                    |
|                                                                                            | vaginale infectie         |             | zeer vaak               | vaak                    |
|                                                                                            | bronchitis                | vaak        |                         |                         |
|                                                                                            | urinewegsinfectie         | vaak        | vaak                    | niet bekend             |
|                                                                                            | abces                     | niet bekend | niet bekend             | niet bekend             |
|                                                                                            | geïnfecteerde cysten      | soms        |                         |                         |
|                                                                                            | virale infectie           | soms        |                         |                         |
|                                                                                            | candidiasis               | soms        | vaak<br>(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>Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i> | neoplasma                 | soms        | soms                    | soms (cervix neoplasma) |
|                                                                                            | pseudolymfoom             | soms        |                         |                         |
|                                                                                            | huidcarcinoom             | niet bekend | niet bekend             | niet bekend             |
|                                                                                            | borst neoplasma           |             | soms                    |                         |
|                                                                                            | leukopenie                |             | soms                    |                         |

| Orgaansysteem                                 | Bijwerking                                                  | Frequentie  |             |              |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                               |                                                             | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen |
| <i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>     | anemie                                                      | vaak        | niet bekend |              |
|                                               | lymfadenopathie                                             |             | soms        |              |
|                                               | eosinofilie                                                 | soms        |             |              |
|                                               | anemie door ijzergebrek                                     |             | vaak        |              |
|                                               | coagulopathie                                               |             | soms        |              |
|                                               |                                                             |             |             |              |
| <i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>             | overgevoeligheid                                            | soms        |             | soms         |
|                                               | anafylactische reactie                                      | niet bekend | niet bekend | zeer zelden  |
|                                               | algemene allergische reacties (koorts, uitslag, zoals jeuk) |             |             | zeer zelden  |
|                                               |                                                             |             |             |              |
| <i>Endocriene aandoeningen</i>                | Goiter - vergroting van de schildklier                      | niet bekend | niet bekend | soms         |
|                                               | hypofysaire apoplexie                                       | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                               | thyroiditis                                                 |             | vaak        |              |
|                                               | voortijdige puberteit                                       |             |             | soms         |
|                                               |                                                             |             |             |              |
| <i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i> | anorexie                                                    | vaak        | soms        |              |
|                                               | diabetes mellitus                                           | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                               | toegenomen eetlust                                          | vaak        | zeer vaak   | soms         |
|                                               | hyperglykemie                                               | soms        |             |              |
|                                               | hypoglykemie                                                | soms        | niet bekend | niet bekend  |
|                                               | dehydratie                                                  | soms        | niet bekend | niet bekend  |
|                                               | hyperlipidemie                                              | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                               | hypercholesterolemie                                        |             | vaak        |              |
|                                               | hyperfosfatemie                                             | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                               | hypoproteïnemie                                             | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                               | abnormale gewichtstoename                                   | zeer vaak   | zeer vaak   | vaak         |
|                                               | abnormaal gewichtsverlies                                   | vaak        | zeer vaak   |              |
|                                               | verminderde eetlust                                         |             | vaak        |              |
|                                               | vertraagde groei                                            |             |             | vaak         |
|                                               |                                                             |             |             |              |
| <i>Psychische stoornissen</i>                 | stemmingswisselingen                                        |             |             |              |
|                                               | -lange termijn                                              | 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  |

| Orgaansysteem             | Bijwerking                      | Frequentie  |             |                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           |                                 | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen                                                                                                                                                                        |
|                           | waanideeën                      | niet bekend | soms        | niet bekend                                                                                                                                                                         |
|                           | verwarring                      |             | vaak        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | zelfmoordgedachte               | niet bekend | niet bekend |                                                                                                                                                                                     |
|                           | zelfmoordpoging                 | niet bekend | niet bekend |                                                                                                                                                                                     |
|                           | emotionele labiliteit           |             | zeer vaak   | vaak                                                                                                                                                                                |
|                           | persoonlijkheidsstoornis        |             | soms        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | ernstige depressie              |             | vaak        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | abnormale gedachten             |             | vaak        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | euforische stemming             |             | soms        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | vijandigheid                    |             | vaak        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | apathie                         |             | soms        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | agitatie                        |             | vaak        |                                                                                                                                                                                     |
|                           | schreeuwen                      |             | soms        |                                                                                                                                                                                     |
|                           |                                 |             |             |                                                                                                                                                                                     |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | duizeligheid                    | vaak        | zeer vaak   | niet bekend                                                                                                                                                                         |
|                           | hoofdpijn                       | vaak        | zeer vaak   | vaak<br><br>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                                                                                                                                                                         |
|                           | 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                                                                                                                                                                         |

| Orgaansysteem                               | Bijwerking                                                                      | Frequentie  |             |              |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                             |                                                                                 | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen |
|                                             | 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        |              |
|                                             | conjunctivitis                                                                  |             | vaak        |              |
| <i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i> | 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        |             |              |
|                                             | palpitatie                                                                      |             | vaak        |              |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>                 | 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        |             |              |

| Orgaansysteem                                                            | Bijwerking                                        | Frequentie  |                     |              |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------|---------------------|--------------|
|                                                                          |                                                   | bij mannen  | bij vrouwen         | bij kinderen |
|                                                                          | 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         |
| <i>Ademhalingsstelsel-,<br/>borstkas- en<br/>mediastinumaandoeningen</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 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                |              |
| <i>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</i>                                     | obstipatie                                        | vaak        | vaak                | soms         |
|                                                                          | misselijkheid                                     | vaak        | zeer vaak           | vaak         |
|                                                                          | kokhalzen                                         |             | vaak                |              |
|                                                                          | braken                                            | vaak        | vaak                | vaak         |
|                                                                          | gastritis                                         | soms        | vaak                |              |
|                                                                          | maagdarmbloedingen                                | vaak        | niet bekend         | niet bekend  |
|                                                                          | opgezetten buik                                   | vaak        | vaak                | niet bekend  |
|                                                                          | diarree                                           | vaak        | vaak                | niet bekend  |
|                                                                          | dysfagie                                          | niet bekend | niet bekend         | soms         |
|                                                                          | dyspepsie                                         |             | vaak                | soms         |
|                                                                          | bloedend tandvlees                                |             | soms                |              |
|                                                                          | droge mond                                        | niet bekend | vaak                | niet bekend  |
|                                                                          | buikpijn                                          |             | vaak (hoog en laag) | vaak         |

| Orgaansysteem                         | Bijwerking                         | Frequentie  |             |              |
|---------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                       |                                    | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen |
|                                       | zweren aan de twaalfvingerige darm | niet bekend | niet bekend |              |
|                                       | maagdarmstoornissen                | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                       | maagzweren                         | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                       | rectale poliepen                   | niet bekend | niet bekend |              |
|                                       | flatulentie                        |             | vaak        |              |
|                                       | gingivitis                         |             | vaak        | soms         |
|                                       | stomatitis                         |             | vaak        |              |
|                                       | melena                             |             | vaak        |              |
|                                       | colitis                            |             | soms        |              |
|                                       | onaangenaam gevoel in de buik      |             | vaak        |              |
|                                       | tongaandoening                     |             | vaak        |              |
|                                       | buikkramp                          |             |             | vaak         |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i>      | abnormale leverfunctie             | niet bekend | vaak        |              |
|                                       | 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 onderhuidaandoeningen</i> | erytheem                           | vaak        | vaak        |              |
|                                       | haaruitval                         | vaak        | vaak        | soms         |
|                                       | ecchymose                          | vaak        | vaak        | niet bekend  |
|                                       | huiduitslag                        | soms        | vaak        | vaak         |
|                                       | maculopapulaire huiduitslag        | soms        | soms        |              |
|                                       | droge huid                         | soms        | vaak        | niet bekend  |
|                                       | overgevoeligheid voor licht        | niet bekend | soms        | niet bekend  |
|                                       | urticaria                          | niet bekend | vaak        | niet bekend  |
|                                       | overmatig zweten                   | zeer vaak   | zeer vaak   | niet bekend  |
|                                       | dermatitis                         | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                       | huidreacties                       | vaak        | vaak        |              |
|                                       | abnormale haargroei                | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                       | 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         |

| Orgaansysteem                                         | Bijwerking                            | Frequentie  |             |              |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                                       |                                       | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen |
|                                                       | seborroe                              |             | vaak        |              |
|                                                       | abnormale lichaamsgeur                |             | soms        | vaak         |
|                                                       | hirsutisme                            |             | vaak        | soms         |
|                                                       | eczeem                                |             | vaak        |              |
|                                                       | nagelaandoening                       |             | vaak        | soms         |
|                                                       | huidaandoening                        |             | soms        |              |
|                                                       | huidnodule                            |             | vaak        |              |
|                                                       | bulleuze dermatitis                   |             | vaak        |              |
|                                                       | erythema multiforme                   |             |             | vaak         |
|                                                       | striae                                |             |             | vaak         |
|                                                       | zwelling in het gezicht               | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                                       | huiduitslag met puisten               |             |             | vaak         |
|                                                       | hypertrofie van de huid               |             |             | soms         |
|                                                       | purpura                               |             |             | soms         |
|                                                       | leukoderma                            |             |             | soms         |
| <i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> | 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        |              |
|                                                       | 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 urinewegaandoeningen</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        |              |

| Orgaansysteem                                          | Bijwerking                   | Frequentie  |             |              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                                        |                              | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen |
|                                                        | 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        |              |
|                                                        |                              |             |             |              |
| <i>Voortplantingsstelsel-<br/>en borstaandoeningen</i> | 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-<br>stoornissen  |             | soms        | soms         |
|                                                        | gespannen borsten            |             | soms        |              |
|                                                        | borstatrofie                 |             | vaak        |              |
|                                                        | genitale afscheiding         |             | vaak        | vaak         |
|                                                        | vaginale afscheiding         |             | vaak        | vaak         |
|                                                        | galactorroe                  |             | vaak        |              |
|                                                        | metrorragie                  |             | vaak        | niet bekend  |
|                                                        | menopauzale<br>symptomen     |             | vaak        |              |
|                                                        | pijnlijke coitus             |             | vaak        |              |
|                                                        | uterusaandoening             |             | soms        |              |
|                                                        | vaginitis                    |             | zeer vaak   | vaak         |
|                                                        | menorragie                   |             | vaak        | niet bekend  |
|                                                        | cervixpijn                   |             | zeer vaak   |              |
|                                                        | baarmoederhals-<br>afwijking |             |             | soms         |
|                                                        | verworven feminisatie        |             |             | soms         |
|                                                        | spotting                     |             |             | vaak         |

| Orgaansysteem                                                | Bijwerking                            | Frequentie  |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              |                                       | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                              |                                       |             |             | 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 |
| <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        |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                              | oedeem op de injectieplaats           | vaak        |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                              | droge slijmvliesen                    | 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                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                              | zwellen 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        |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| Orgaansysteem      | Bijwerking                                      | Frequentie  |             |              |
|--------------------|-------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                    |                                                 | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen |
|                    | 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  |
|                    | bloedalkaline-fosfatase verhoogd                | vaak        |             |              |
|                    | bloedlactaatzuurdehydrogenase verhoogd          | zeer vaak   |             |              |
|                    | PSA toegenomen                                  | vaak        |             |              |
|                    | ALT toegenomen                                  | vaak        |             |              |
|                    | AST toegenomen                                  | zeer vaak   |             |              |
|                    | gammaglutamyltransferase toegenomen             | vaak        |             |              |
|                    | ECG afwijkingen                                 | vaak        | niet bekend |              |
|                    | tekenen myocard ischemie in ECG                 | niet bekend | niet bekend |              |
|                    | bloed testosteron toegenomen                    | soms        |             |              |
|                    | abnormale leverfunctietest                      | soms        | vaak        | niet bekend  |

| Orgaansysteem                                            | Bijwerking                                               | Frequentie  |             |              |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
|                                                          |                                                          | bij mannen  | bij vrouwen | bij kinderen |
|                                                          | aantal bloedplaatjes verlaagd                            | soms        | niet bekend |              |
|                                                          | bloedkalium verlaagd                                     | niet bekend | niet bekend |              |
|                                                          | proteïne in urine                                        | soms        |             |              |
|                                                          | aantal witte bloedcellen verhoogd                        | soms        | niet bekend | niet bekend  |
|                                                          | aantal witte bloedcellen verlaagd                        | niet bekend | niet bekend |              |
|                                                          | PT verlengd                                              | niet bekend | niet bekend |              |
|                                                          | geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) verlengd | niet bekend | niet bekend |              |
|                                                          | transaminase toegenomen                                  | vaak        |             |              |
|                                                          | hartruis                                                 | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                                          | LDL toegenomen                                           | niet bekend | niet bekend |              |
|                                                          | bloedtriglyceriden verhoogd                              | niet bekend | niet bekend |              |
|                                                          | bloedbilirubine verhoogd                                 | niet bekend | niet bekend | niet bekend  |
|                                                          | aantal reticulocyten verhoogd                            | soms        |             |              |
|                                                          | verhoogde lichaamstemperatuur                            |             | soms        |              |
|                                                          | positieve test op occult bloed                           |             | vaak        |              |
|                                                          | abnormale uitslagen van laboratorium-onderzoek           |             | soms        |              |
|                                                          | aanwezigheid van antinucleaire antilichamen              |             |             | soms         |
| <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>            | 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](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 de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden en wordt symptomatisch ondersteunende behandeling aanbevolen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadotropine releasing hormoonanaloge, 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 oestrogenspiegels bij premenopauzale vrouwen. Voortgezet gebruik leidt echter tot afgenomen spiegels van LH, FSH en oestrogenen, waarbij bij premenopauzale vrouwen de oestrogenconcentraties 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 prostaatkarcinoom 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 <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

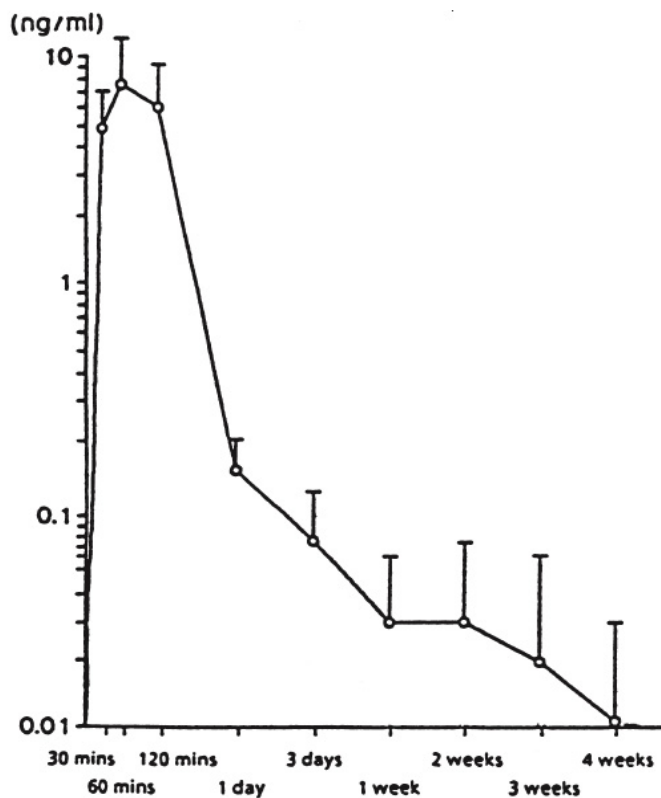
Na toediening van leuproreline-acetaat depot 3,75 mg suspensie aan drie patiënten werd minder dan 5% van de dosis uitgescheiden als leuproreline en zijn M-I-metaboliet in de urine gedurende 27 dagen.

### Speciale patiëntenpopulaties

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

### Pediatrische patiënten

Bij kinderen is na vier weken de leuprorelineplasma-spiegel hoger dan bij volwassenen die met eenzelfde dosering zijn behandeld. Figuur 1 toont de leuprorelineconcentraties in het serum na een eenmalige s.c. toediening van leuproreline-acetaat depot in een dosering van 30 µg/kg lichaamsgewicht. De piekserumconcentraties worden zestig minuten na toediening bereikt ( $7,81 \pm 3,59$  ng/ml). De  $AUC_{0-672}$  is  $105,78 \pm 52,40$  ng x uur/ml.



Figuur 1: Leuprorelineconcentraties in serum na eenmalige s.c. toediening van 30 µg/kg lichaamsgewicht leuproreline-acetaat als depotformulering (n=6) (Gemiddelde  $\pm$  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.  
Oplosmiddel voor suspensie voor injectie: natriumcarboxymethylcellulose, mannitol, polysorbaat 80 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 reconstitutie. 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 volledige herziening: 4 januari 2012  
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 juli 2022