

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg bevat 30 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.
Wit gelyofiliseerd poeder en kleurloos oplosmiddel.

pH na reconstitutie: 5-7

Osmolariteit na reconstitutie: 650 mOsm

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg is bestemd voor de behandeling van lokaal uitgebreid en gemetastaseerd prostaatacarcinoom, waarbij verlaging van de testosteronspiegels tot castratieniveau vereist is.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 30 mg eens per zes maanden subcutaan. Het toedieningsinterval moet tussen de 168 en 180 dagen liggen (24 tot 26 weken).

De plaats van de injectie bij de patiënt dient te worden gevarieerd.

De plasmaspiegels van patiënten met nier- en leverinsufficiëntie lagen binnen de range van de plasmaspiegels van patiënten met gezonde nieren en lever. Bij chronisch nierfalen werden in sommige gevallen hogere plasmaspiegels gemeten.

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.

Wijze van toediening

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 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.
- Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg is niet bestemd voor de behandeling van patiënten met hormoonongevoelige tumoren en na orchidectomie.

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.

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).

Behandeling met Lucrin PDS Depot dient onder specialistische begeleiding te geschieden.

De behandeling van patiënten met prostaatcarcinoom dient onder adequate controle te geschieden door een arts die bekend is met hormonale therapie. Tijdens de eerste week kan een toename van de klachten en verslechtering van de symptomen optreden ten gevolge van een aanvankelijke stijging van de serumtestosteronspiegel.

Patiënten met urinewegobstructie ten gevolge van metastasering moeten de eerste week 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 6 maanden 30 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 6 maanden 30 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 6 maanden 30 mg. Indien de éénmaaldaagse dosering goed wordt verdragen, kan worden overgegaan op Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg (zie ook rubriek 4.2).

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

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.

Laboratoriumtests

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 t.g.v. 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 6 maanden 30 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 %.

Idiopathische intracranieële hypertensie

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

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).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Lucrin PDS Depot (6 maanden 30 mg) is niet geïndiceerd voor gebruik in vrouwen.

Vruchtbaarheid

Lucrin kan een nadelig effect op de 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. 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 6 maanden 30 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 mannen die nog niet eerder behandeld werden met hormonen treedt gewoonlijk tijdens de eerste week van de behandeling een verhoging op van de serumtestosteronspiegels 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).

Bijwerkingen treden op in de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), 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
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	infectie	niet bekend
	rhinitis	soms
	bronchitis	vaak
	urineweginfectie	vaak
	abces	niet bekend
	geïnfecteerde cysten	soms
	virale infectie	soms
	candidiasis	soms
	sepsis	soms
	faryngitis	niet bekend
	pneumonie	niet bekend
	huidschimmelinfectie	soms
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	neoplasma	soms
	pseudolymfoom	soms
	huidcarcinoom	niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	anemie	vaak
	eosinofilie	soms
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>	overgevoeligheid	soms
	anafylactische reactie	niet bekend
<i>Endocriene aandoeningen</i>	Goiter - vergroting van de schildklier	niet bekend
	hypofysaire apoplexie	niet bekend
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	anorexie	vaak
	diabetes mellitus	niet bekend
	toegenomen eetlust	vaak
	hyperglykemie	soms
	hypoglykemie	soms
	dehydratie	soms
	hyperlipidemie	niet bekend
	hyperfosfatemie	niet bekend
	hypoproteïnemie	niet bekend
	abnormale gewichtstoename	zeer vaak
	abnormaal gewichtsverlies	vaak
<i>Psychische stoornissen</i>	stemmingswisselingen -lange termijn	vaak

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
		bij mannen
	-korte termijn	soms
	nervositeit	niet bekend
	verminderd libido	zeer vaak
	toename van het libido	niet bekend
	slapeloosheid	vaak
	slaapstoornis	soms
	depressie	
	-lange termijn	vaak
	-korte termijn	vaak
	angst	vaak
	waanideeën	niet bekend
	zelfmoordgedachte	niet bekend
	zelfmoordpoging	niet bekend
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	duizeligheid	vaak
	hoofdpijn	vaak
	paresthesie	vaak
	lethargie	vaak
	slaperigheid	vaak
	geheugenstoornis	vaak
	smaakstoornissen	vaak
	hypoesthesie	vaak
	syncope	niet bekend
	tremor	soms
	enkelvoudige partiële toevallen	soms
	perifere neuropathie	niet bekend
	cerebraal vasculaire toeval	niet bekend
	bewustzijnsverlies	niet bekend
	transient ischemic attack (TIA)	niet bekend
	paralyse	niet bekend
	neuromyopathie	niet bekend
	convulsie	niet bekend
	Idiopathische intracraniele hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4)	niet bekend
<i>Oogaandoeningen</i>	troebel zien	vaak
	oogaandoeningen	niet bekend
	visusstoornis	niet bekend
	amblyopie	soms
	droge ogen	niet bekend
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	oorpijn	soms
	draaiduizeligheid	soms
	tinnitus	soms
	gehoorstoornis	niet bekend
<i>Hartaandoeningen</i>	congestief hartfalen	vaak
	aritmieën	vaak
	myocardinfarct	vaak
	angina pectoris	vaak
	ventriculaire extrasystolen	soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
		bij mannen
	tachycardie	niet bekend
	hartfalen	soms
	bradycardie	soms
	plotselinge hartdood	niet bekend
	atrioventriculair blok	soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>	opvliegers	zeer vaak
	vasodilatatie	zeer vaak
	angiopathie	soms
	lymfoedeem	vaak
	hypertensie	vaak
	tromboflebitis	vaak
	flebitis	niet bekend
	trombose	niet bekend
	aneurysma	soms
	circulatoire collaps	soms
	overmatig blozen	zeer vaak
	hematoom	soms
	hypotensie	niet bekend
	spataderen	niet bekend
	slechte perifere circulatie	soms
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	pleurawrijven	vaak
	longfibrose	vaak
	bloedneus	soms
	dyspneu	vaak
	hemoptysis	soms
	emfyseem	soms
	hoest	soms
	astma	vaak
	COPD (chronische obstructieve pulmonaire disease)	soms
	pleurale effusie	niet bekend
	longinfiltratie	niet bekend
	ademhalingsstoornis	niet bekend
	sinuscongestie	niet bekend
	acuut pulmonair oedeem	vaak
	longembolie	niet bekend
	interstitiële longziekte	niet bekend
<i>Maagdarmsstelsel- aandoeningen</i>	obstipatie	vaak
	misselijkheid	vaak
	braken	vaak
	gastritis	soms
	maagdarmbloedingen	vaak
	opgezetten buik	vaak
	diarree	vaak
	dysfagie	niet bekend
	droge mond	niet bekend
	zweren aan de twaalfvingerige darm	niet bekend
	maagdarmsstoornissen	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
		bij mannen
<i>Lever- en galaandoeningen</i>	maagzweren	niet bekend
	rectale poliepen	niet bekend
	abnormale leverfunctie	niet bekend
	ernstige leverschade	niet bekend
	cholestatische hepatitis	soms
	hepatocellulaire beschadiging	soms
	geelzucht	niet bekend
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	erytheem	vaak
	haaruitval	vaak
	ecchymose	vaak
	huiduitslag	soms
	maculopapulaire huiduitslag	soms
	droge huid	soms
	overgevoeligheid voor licht	niet bekend
	urticaria	niet bekend
	overmatig zweten	zeer vaak
	dermatitis	niet bekend
	huidreacties	vaak
	abnormale haargroei	niet bekend
	haarziekte	soms
	jeuk	vaak
	nachtzweten	soms
	pigmentatie aandoening	niet bekend
	huidlesie	niet bekend
	koud zweet	soms
	zwelling in het gezicht	niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	botpijn	zeer vaak
	myalgie	vaak
	botzwelling	vaak
	gewrichtsaandoeningen	niet bekend
	artralgie	vaak
	rugpijn	vaak
	spierzwakte	zeer vaak
	pijn in de extremiteiten	vaak
	spierspasmen	vaak
	spondylitis ankylopoëtica	niet bekend
	tenosynovitis	niet bekend
	osteoporose	niet bekend
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	urine-incontinentie	soms
	dysurie	vaak
	pollakisurie	soms
	plotseling (dringend) moeten urineren	niet bekend
	hematurie	vaak
	nocturie	zeer vaak
	urineretentie	soms
	mictiestoornis	soms
	spasmen van de blaas	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
		bij mannen
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	urinewegaandoening	niet bekend
	obstructie van de urineweg	niet bekend
	polyurie	soms
	gynaecomastie	vaak
	gevoelige borsten	vaak
	erectiele disfunctie	zeer vaak
	testikelatrofie	vaak
	testikelpijn	soms
	groter worden van de borsten	soms
	pijnlijke borsten	niet bekend
	stoornis aan de testikels	zeer vaak
	zwelling van de penis	niet bekend
	stoornissen van de penis	niet bekend
	pijnlijke prostaat	niet bekend
	blaarvorming aan de penis	vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	pijn	vaak
	pijn op de borst	vaak
	oedeem	vaak
	perifeer oedeem	zeer vaak
	gravitatie-oedeem	soms
	oedeem op de injectieplaats	vaak
	droge slijmvliezen	soms
	asthenie	vaak
	moetheid	zeer vaak
	koorts	vaak
	reactie op de injectieplaats	zeer vaak
	ontsteking op de injectieplaats	vaak
	verdikking op de injectieplaats	vaak
	pijn op de injectieplaats	vaak
	verharding van de injectieplaats	vaak
	(steriel) abces op de injectieplaats	vaak
	zwelling op de injectieplaats	vaak
	hematomen op de injectieplaats	niet bekend
	irritatie op de injectieplaats	soms
	koude rillingen	vaak
	nodule	niet bekend
	dorst	niet bekend
	malaise	soms
	influenza-achtige ziekte	vaak
	verstoorde manier van lopen	soms
	ontsteking	niet bekend
	bekkenfibrose	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
		bij mannen
<i>Onderzoeken</i>	QT-verlenging	niet bekend
	hematocriet verlaagd	vaak
	hemoglobine verlaagd	vaak
	verlies van botmassa	niet bekend
	bloedureum verhoogd	vaak
	bloedurinezuur verhoogd	soms
	bloedcreatinine verhoogd	vaak
	toegenomen rode bloedcelsedimentatiesnelheid	soms
	bloedcalcium verhoogd	soms
	bloedalkaline-fosfatase verhoogd	vaak
	bloedlactaatzuur-dehydrogenase verhoogd	zeer vaak
	PSA toegenomen	vaak
	ALT toegenomen	vaak
	AST toegenomen	zeer vaak
	gammaglutamyltransferase toegenomen	vaak
	ECG afwijkingen	vaak
	tekenen myocard ischemie in ECG	niet bekend
	bloed testosteron toegenomen	soms
	abnormale leverfunctietest	soms
	aantal bloedplaatjes verlaagd	soms
	bloedkalium verlaagd	niet bekend
	proteïne in urine	soms
	aantal witte bloedcellen verhoogd	soms
	aantal witte bloedcellen verlaagd	niet bekend
	PT verlengd	niet bekend
	geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) verlengd	niet bekend
	transaminase toegenomen	vaak
	hartruis	niet bekend
	LDL toegenomen	niet bekend
	bloedtriglyceriden verhoogd	niet bekend
	bloedbilirubine verhoogd	niet bekend
	aantal reticulocyten verhoogd	soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	fractuur	soms
	wervelfractuur	niet bekend
	hoofdletsel	soms
	vallen	soms

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
		bij mannen
	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.

4.9. Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadotropine releasing hormoonanaloga, ATC code: L02AE02.

Het actieve bestanddeel van Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 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 resulteert in een verhoging van de testosteronsecretie. Voortgezet gebruik van Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 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 diethyl- stilbestrol; eveneens vermindert de kans op andere afgeleide bijwerkingen, zoals: gynaecomastie en aandoeningen van de lever en de galblaas, trombo-embolie en oedeem. Het staken van de therapie resulteert in een herstel van de normale activiteit van het hypofyse-gonadesysteem, waarmee de behandeling reversibel is.

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 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.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Leuproreline is na orale toediening niet actief. Na éénmalige toediening van Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg zijn na zes maanden nog detecteerbare spiegels aanwezig. Na chronische toediening treedt geen accumulatie op.

Distributie

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

Biotransformatie

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers gaf een intraveneuze bolusinjectie van 1 mg leuproreline-acetaat een gemiddelde systemische klaring van 7,6 L/u, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer drie uur, gebaseerd op een tweecompartimentenmodel.

Dierstudies hebben aangetoond dat ¹⁴C-gelabelde leuproreline-acetaat werd gemetaboliseerd in kleinere inactieve peptiden, een pentapeptide (Metaboliet I), tripeptiden (Metabolieten II en III) en een dipeptide (Metaboliet IV). Deze fragmenten kunnen verder worden gemetaboliseerd.

De plasmaconcentratie van de belangrijkste metaboliet (M-I) is gemeten in vijf prostaatkankerpatiënten na toediening van leuproreline-acetaat depot suspensie. Deze metaboliet bereikte een maximale concentratie twee tot zes uur na dosering van ongeveer 6% van de piekconcentratie van het oorspronkelijke geneesmiddel.

Eliminatie

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

Speciale patiëntenpopulaties

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

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Poeder voor suspensie voor injectie: melkzuurpolymeer en mannitol (E421).

Oplosmiddel voor suspensie voor injectie: natriumcarboxymethylcellulose (E466), mannitol (E421), polysorbaat 80 (E433), ijsazijn (voor pH-aanpassing) en water voor injectie.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

De houdbaarheidstermijn bedraagt 36 maanden. Het gereconstitueerde product is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct na reconstitutie 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 reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg: 1 voorgevulde tweekamerspuit met 30 mg leuproreline-acetaat en 1 ml oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

In de voorste kamer van de tweekamerspuit bevindt zich het poeder en in de achterste kamer het oplosmiddel.

De spuit is van type I glas met chloorbutylrubberen stoppers en een roestvrijstalen 23G naald.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

1. Schroef de 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 spuit 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.

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 100696

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

6 maart 2009/6 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 juli 2022