

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg, poeder en oplosmiddel voor injectie leuproreline-acetaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS LUCRIN PDS DEPOT 6 MAANDEN 30 MG EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg bevat leuproreline-acetaat dat behoort tot de groep van geneesmiddelen die de geslachtsklieren beïnvloeden.

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg bevat 30 mg leuproreline-acetaat in de vorm van micropartikels. Nadat deze micropartikels aan het oplosmiddel zijn toegevoegd wordt een suspensie verkregen van waaruit het werkzame bestanddeel vertraagd wordt afgegeven. Hierdoor hoeft Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg slechts éénmaal per zes maanden te worden toegediend. Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg moet onderhuids (subcutaan) worden geïnjecteerd.

Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg wordt toegepast bij de behandeling van prostaatkanker, waarbij de tumor plaatselijk is uitgebreid, of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Wanneer de arts bij u prostaatkanker heeft geconstateerd, zal de behandeling erop gericht zijn de productie van het hormoon testosteron stil te leggen. Testosteron bevordert namelijk de groei van het kwaadaardige gezwell (carcinoom). Leuproreline-acetaat remt de productie van testosteron.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor leuproreline-acetaat of voor één van de andere stoffen van Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg,
- als u overgevoelig bent voor een vergelijkbaar preparaat,
- als u hormoonongevoelige tumoren heeft of als u een chirurgische behandeling heeft gehad waarbij beide testis (zaadballen) zijn verwijderd.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

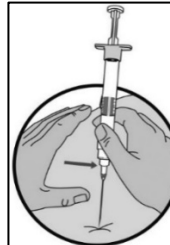
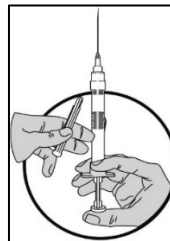
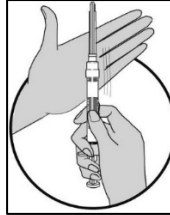
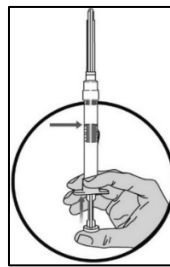
- als uw urineweg geblokkeerd is door een uitzaaiing. Het kan nodig zijn u op een andere manier te behandelen bijvoorbeeld door één of beide testis te verwijderen of een behandeling met hormonen (oestrogenen) in te stellen.
- als u uitzaaiingen in de wervels heeft, moet u aan het begin van de behandeling nauwlettend gecontroleerd worden. Uw arts kan besluiten u tijdelijk ook met een ander geneesmiddel (anti-androgeen) te behandelen.
- als onzeker is of u goed op Lucrin zult reageren, kan uw arts overwegen om de behandeling te beginnen met een dagelijkse dosering van een andere vorm van Lucrin; Lucrin injectievloeistof, in plaats van met Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg. Als deze dosering goed wordt verdragen, kan worden overgegaan op Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg.
- als u met Lucrin behandeld wordt kan een verhoogd glucosegehalte in het bloed voorkomen. Hierdoor kan diabetes ontwikkeld worden of kan bij bestaande diabetes de handhaving van het bloedsuiker slechter onder controle komen. Daarom zal uw arts uw bloedsuiker controleren.
- als u met Lucrin behandeld wordt kunt u een verhoogd risico hebben op hartproblemen. Hoewel dit risico laag is, zal uw arts u hierop nauwkeurig controleren. als u een hart- of bloedvataandoening hebt, waaronder hartritme problemen (aritmieën) of behandeld wordt met geneesmiddelen voor deze aandoeningen. Het risico op hartritme problemen kan toenemen bij gebruik van Lucrin.
- neerslachtigheid (depressie) is gemeld bij patiënten die Lucrin gebruiken. Dit kan ernstig zijn. Neem contact op met uw arts wanneer u last krijgt van stemmingswisselingen tijdens het gebruik van dit product.
- als u last hebt van erge of steeds terugkerende hoofdpijn, problemen met zien, oorsuizen of een zoemgeluid in de oren, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Tijdens de eerste weken van de behandeling kunnen uw klachten en symptomen verslechteren. Dit wordt veroorzaakt door een tijdelijke stijging van het testosterongehalte in uw bloed.

De behandeling van patiënten met prostaatkanker dient goed te worden gecontroleerd door een arts die bekend is met hormonale therapie.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of gaat gebruiken. Dit geldt ook voor voedsel en alcohol.



2. Druk de zuiger voorzichtig naar voren (6 tot 8 sec.) totdat de voorste stopper bij de blauwe lijn is.

3. Schud het geheel voorzichtig (micropartikels mengen met de vloeistof).

4. Verwijder het beschermkapje door het naar voren te schuiven zodat de naald vrijkomt en beweeg de zuiger iets omhoog om lucht uit de injectiespuit te verdrijven.

5. Injecteer vervolgens onderhuids onmiddellijk na het mengen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Er is geen ervaring met overdosering van Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Wanneer vergeten is om een dosis Lucrin PDS Depot toe te dienen, dan kan dit alsnog worden gedaan. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Wanneer plotseling met Lucrin PDS Depot gestopt wordt, zullen de klachten weer toenemen. Stop niet eigenhandig met de behandeling. Heeft u problemen die tot stoppen van de therapie zouden kunnen leiden, neem dan contact op met uw behandelend arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Lucrin PDS Depot 6 maanden 30 mg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Leuproreline kan bij gebruik van 6 tot 12 maanden leiden tot botontkalking (osteoporose).

Bij mannen die nog niet eerder met hormonen behandeld zijn, treedt gewoonlijk tijdens de eerste 7 dagen van de behandeling een verhoging op van de bloedspiegels van mannelijk geslachtshormoon (testosteron). Ook de klachten en symptomen van prostaatkanker (meestal botpijn) kunnen hierdoor toenemen. In enkele gevallen is blokkering van de urineweg met een achteruitgang van de nierfunctie en samendrukking van het zenuwstelsel (neurologische compressie) met zwakte en kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesieën) van de benen waargenomen. Deze waarnemingen kunnen met name worden waargenomen in patiënten met vertebrale uitzaaiingen en/of obstructieve uropathie of bloed in de urine (hematurie). Normaal gesproken zijn de beschreven veranderingen tijdelijk en nemen ze na 1 à 2 weken af.

Bijwerkingen kunnen voorkomen met de volgende frequenties:

- zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 10 patiënten);
- vaak (komt voor bij meer dan 1 van de 100, maar bij minder dan 1 van de 10 patiënten);
- soms (komt voor bij meer dan 1 van de 1.000, maar bij minder dan 1 van de 100 patiënten);
- niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen:

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie
		bij mannen
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	besmetting met bacteriën of virussen (infectie)	niet bekend
	ontsteking van het neusslijmvlies, gekenmerkt door een verstopte neus, niezen en snot (rhinitis)	soms
	ontsteking van de luchtwegen	vaak

Informatie voor de medische beroepsgroepen

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 prostaatkarcinoom, 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.

Androgeendepriatietherapie 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 prostaatkarcinoom 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.

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 androgeendepriatietherapiebehandeling 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
<i>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</i>	huidschimmelinfectie	soms
	neoplasma	soms
	pseudolymfoom	soms
	huidcarcinoom	niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	anemie	vaak
	eosinofilie	soms

Org

Zen
aan

Oog

Eve
oora

Hart

Bloe

Ade
bors
aan

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie bij mannen
	overmatig zweten	zeer vaak
	dermatitis	niet bekend
	huidreacties	vaak
	abnormale haargroei	niet bekend
	haarziekte	soms
	jeuk	vaak
	nachtzweeten	soms
	pigmentatie	niet bekend
	aandoening	
	huidlesie	niet bekend
	koud zweet	soms
	zwellen in het gezicht	niet bekend
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	botpijn	zeer vaak
	myalgie	vaak
	botzwellen	vaak
	gewrichtsaandoeningen	niet bekend
	artralgie	vaak
	rugpijn	vaak
	spierzwakte	zeer vaak
	pijn in de extremiteiten	vaak
	spierspasmen	vaak
	spondylitis	niet bekend
	ankylopoëtica	
	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
	urinewegaandoening	niet bekend
	obstructie van de urineweg	niet bekend
	polyurie	soms
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	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
	zwellen 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
	moehheid	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) abcès op de injectieplaats	vaak
	zwellen op de injectieplaats	vaak
	hematomen op de injectieplaats	niet bekend
	irritatie op de injectieplaats	soms
	koude rillingen	vaak
	nodule	niet bekend

Orgaansysteem	Bijwerking	Frequentie bij mannen
	tekenen myocardische 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 PTT 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
	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 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

gem
De p
gem
leupr
maxi
6% v

Elimi
Na to
aan o
als le
27 da

Spec
De fa
met v

5.3. C
Na la
een t
treed
ook k
word

6. F
6.1. L

Poed
en m
Oplo
natri
polys

6.2. C
Niet

6.3. H
Gebr

Die is
Het g
gedu

het p
Indie

is de
gebr

de te
tenzi
en ge

6.4. S
Voor

6.5. A
Lucr
met

voor
In de

en in

De s
en ee

6.6. S
e

1. S
g

2. D
de

3. H
or

4. S
he

5. W
u

6. V
or

7. In
na

D
L
to

7. H
B

Med
Arter
8239

8. N
H

In he
Lucr