

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Implantat enthält 10,72 mg Leuporelin (als Leuporelin (Ph.Eur.), entsprechend 11,25 mg Leuporelinacetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fertigspritze mit Implantat

Weißes bis cremefarbenes zylindrisches Stäbchen (ungefähre Abmessungen: Länge 17,8 mm; Durchmesser 1,5 mm)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat wird in den folgenden Indikationen angewendet:

Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms sowie des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat darf nur von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Dosierung

Einmal alle drei Monate ein Implantat applizieren.

Art der Anwendung

Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat wird subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

Eine versehentliche intraarterielle Injektion ist aufgrund tierexperimenteller Befunde (Thrombosierung kleiner Gefäße distal des Applikationsortes) unbedingt zu vermeiden.

Das Ansprechen auf Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat sollte anhand klinischer Parameter und durch Bestimmung der Serumkonzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA) überwacht werden. Klinische Studien mit Leuporelinacetat haben einen Anstieg des Testosterongehalts in der Mehrheit der Patienten, die sich keiner Orchiektomie unterzogen haben, in den ersten 4 Tagen der Behandlung gezeigt. Danach fiel der Testosteronspiegel ab und erreichte innerhalb 2-4 Wochen Kastrationsniveau; dieses Niveau wurde anschließend für die Dauer der

medikamentösen Therapie erhalten. Wenn das Ansprechen suboptimal erscheint, sollte überprüft werden, ob der Testosteronspiegel im Serum tatsächlich Kastrationsniveau erreicht hat oder auf diesem Niveau geblieben ist.

Die Behandlung von Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, mit einem GnRH(Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analogon, kann auch nach Erreichen einer Kastrationsresistenz fortgeführt werden. Die relevanten Leitlinien sind hierbei zu beachten.

In der Regel ist die Therapie fortgeschrittener, hormonabhängiger Prostatakarzinome mit Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat eine Langzeitbehandlung.

Klinische Daten haben gezeigt, dass bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom eine begleitend zur und nach der Strahlentherapie eingesetzte 3-jährige Androgenentzugstherapie einer 6-monatigen vorzuziehen ist (siehe auch Abschnitt 5.1). In medizinischen Leitlinien wird für Patienten (T₃ - T₄), die eine Strahlentherapie erhalten, eine Androgenentzugstherapie mit einer Behandlungsdauer von 2-3 Jahren empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, gegen Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Implantats. Patienten mit vorheriger Orchiektomie.
- Als Monotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom mit Rückenmarkskompression oder Nachweis von Metastasen der Wirbelsäule.
- Bei Frauen oder Kindern.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorübergehender Testosteronanstieg:

Wie bei anderen GnRH-Agonisten üblich, verursacht Leuprorelin in der ersten Behandlungswoche einen vorübergehenden Anstieg der Serumkonzentrationen von Testosteron, Dihydrotestosteron und saurer Phosphatase. Patienten können eine Verschlechterung bestehender Symptome oder ein Auftreten neuer Symptome feststellen, einschließlich Knochenschmerzen, Neuropathie, Hämaturie, oder Harnleiter- oder Blasenausgangsobstruktion (siehe Abschnitt 4.8). In der Regel klingen diese Symptome im weiteren Verlauf der Therapie ab.

Die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens sollte ab 3 Tagen vor Beginn der Leuprorelintherapie und für die ersten zwei bis drei Wochen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Laut Berichten soll dies etwaige Folgeerscheinungen eines ersten Anstiegs des Serumtestosterons verhindern.

Nach chirurgischer Kastration führt Leuprorelin in Männern nicht zu einem weiteren Abfall des Testosteronspiegels im Serum.

Der Therapieerfolg sollte regelmäßig (insbesondere aber bei Anzeichen für eine Progression trotz adäquater Therapie) durch klinische Untersuchungen (rektale Austastung der Prostata, Sonographie, Skelettszintigraphie, Computertomographie) und durch Überprüfung der Phosphatasen bzw. des PSA und des Serumtestosterons kontrolliert werden.

Über Fälle von Harnleiterobstruktion und Rückenmarkskompression, die eventuell zu einer Lähmung mit oder ohne tödliche Komplikationen beitragen, wurden in Zusammenhang mit GnRH-Agonisten berichtet. Bei Vorliegen einer Rückenmarkskompression oder Nierenfunktionsstörung sollte die Standardtherapie zur Behandlung dieser Komplikationen eingeleitet werden.

Sowohl Patienten mit Wirbel- oder Hirnmetastasen als auch Patienten mit Harnwegsobstruktion sollten in den ersten Wochen der Therapie engmaschig überwacht werden.

Patienten mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

Knochendichte:

In der medizinischen Fachliteratur wurde über eine verminderte Knochendichte in Männern berichtet, die sich einer Orchiektomie unterzogen haben oder mit GnRH-Agonisten behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Antiandrogentherapie führt zu einem deutlich erhöhten Risiko für Knochenbrüche aufgrund von Osteoporose. Zu diesem Thema stehen nur begrenzte Daten zur Verfügung. Knochenbrüche aufgrund von Osteoporose wurden in 5 % der Patienten nach 22 Monaten einer medikamentösen Androgenentzugstherapie und in 4 % der Patienten nach 5 bis 10 Jahren einer Behandlung beobachtet. Das Risiko für Knochenbrüche aufgrund von Osteoporose ist insgesamt höher als das Risiko für pathologische Knochenbrüche.

Neben länger anhaltendem Testosteronmangel, fortgeschrittenem Alter, Rauchen und dem Konsumieren alkoholischer Getränke können auch Adipositas und mangelnde Bewegung einen Einfluss auf die Entstehung von Osteoporose haben.

Hypophyseninfarkt:

In Anwendungsbeobachtungen wurde über seltene Fälle von Hypophyseninfarkten (ein einem Infarkt der Hirnanhangsdrüse untergeordnetes klinisches Syndrom) nach der Anwendung von GnRH-Agonisten berichtet. Die Mehrheit dieser Fälle ereignete sich innerhalb 2 Wochen nach Verabreichung der ersten Dosis, manche innerhalb der ersten Stunde. In diesen Fällen äußerte sich der Hypophyseninfarkt als plötzlich eintretende Kopfschmerzen, Erbrechen, visuellen Änderungen, Augenmuskellähmung, veränderter geistiger Zustand, und in manchen Fällen Kreislaufkollaps, welche eine sofortige medizinische Versorgung erforderlich machen.

Depression

Bei Patienten, die mit GnRH-Agonisten, wie Leuprorelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Depressionen (die schwerwiegend sein können). Die Patienten sind über dieses Risiko aufzuklären und im Falle auftretender Symptomatik entsprechend zu behandeln.

Krampfanfälle

Nach der Markteinführung von Leuprorelinacetat wurden Krampfanfälle bei Kindern und Erwachsenen mit oder ohne eine Vorgeschichte von Epilepsie, Anfallsleiden oder Risikofaktoren für Krampfanfälle, beobachtet und berichtet.

Die Anwendung von Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Metabolische Veränderungen und kardiovaskuläres Risiko:

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass es unter der Therapie mit GnRH-Analoga zu einer Veränderung des Stoffwechsels (Herabsetzung der Glucosetoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus) kommt und dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen kann. Prospektive Daten konnten jedoch den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nicht bestätigen. Diabetiker und Patienten mit erhöhtem Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat angemessen überwacht werden.

Eine Androgenentzugstherapie kann die QT-Zeit verlängern.

Bei Patienten mit einer QT-Zeitverlängerung in der Vorgeschichte oder mit einem Risiko für eine QT-Zeitverlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig QT-zeitverlängernde Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5), sollte vor der Anwendung von Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung inklusive des Risikos für die Entstehung von Torsade de pointes durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörung:

Über Leberfunktionsstörungen und Ikterus mit erhöhten Leberwerten wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Leuprorelinacetat berichtet. Patienten sollten daher engmaschig überwacht und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Abszess an der Einstichstelle

Abszesse an der Einstichstelle sind selten. In einem Bericht über ein Spritzenabszess erschien die Aufnahme von Leuprorelin aus dem Depot gemindert zu sein. In solchen Fällen ist eine Bestimmung des Testosteronspiegels sinnvoll.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Leuprorelin Endomedica durchgeführt. Über Interaktionen von Leuprorelinacetat mit anderen Arzneimitteln wurde bisher nicht berichtet.

Da eine Androgenentzugstherapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu einer QT-Zeitverlängerung führen, oder Arzneimitteln, die ein Risiko zur Entstehung von Torsade de pointes haben, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika und andere sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert und ist während der Schwangerschaft und Stillzeit allgemein kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Studien zum Einfluss von Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Die Fähigkeit zur Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann jedoch aufgrund von Sehstörungen und Schwindel beeinträchtigt sein. Müdigkeit kommt häufig vor, insbesondere zu Therapiebeginn, und kann auch durch die zugrundeliegende Tumorerkrankung bedingt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Anfangs kommt es regelmäßig zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosteronspiegels, was zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann (Auftreten oder Zunahme von Knochenschmerzen, Harnwegsobstruktion und deren Folgen, Rückenmarkskompressionen, Muskelschwäche in den Beinen, Lymphödeme). Diese Zunahme der Beschwerden bildet sich in der Regel spontan zurück, ohne dass Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat abgesetzt werden muss.

Aufgrund des Entzugs der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Nicht bekannt	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Eosinophilie, Hautausschlag)
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen
<i>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig	Appetitabnahme, Appetitzunahme
Selten	Veränderung einer diabetischen Stoffwechsellage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten)
Nicht bekannt	Lipide anormal
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Depression, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerzen, Parästhesie
Selten	Schwindel, vorübergehende Geschmacksveränderungen
Sehr selten	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Anwendung von Leuprorelinacetat bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet.
Nicht bekannt	Krampfanfälle
<i>Herzerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Beeinträchtigung des Sehvermögens
<i>Cardiac disorders</i>	
Nicht bekannt	Verlängerung der QT-Zeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5), Herzklopfen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Selten	Blutdruckveränderungen (Hypertonie oder Hypotonie)
Nicht bekannt	Lungenembolie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich	Diarrhöe
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig	Anstieg der LDH, der Transaminasen, der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase, die jedoch Ausdruck der Grundkrankheit sein können.
Nicht bekannt	Ikterus
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich	Trockene Haut bzw. Schleimhaut, Nachtschweiß
Selten	Alopezie

<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Knochenschmerzen
Häufig	Gelenk- bzw. Rückenschmerzen, Muskelschwäche
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Häufig	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie
Gelegentlich	Harnwegsobstruktion
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse</i>	
Sehr häufig	Verminderung oder Verlust der Libido und Erektionsstörung, Verkleinerung der Hoden
Häufig	Gynäkomastie
Gelegentlich	Hodenschmerzen
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort</i>	
Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen, Reaktionen an der Injektionsstelle z. B. Rötung, Schmerzen, Ödeme, Juckreiz, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbildeten.
Häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme
<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
Häufig	Gewichtsabnahme

Besondere Hinweise:

Es ist ratsam, dass das Ansprechen auf die Therapie mit Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat durch Messung der Serumtestosteronspiegel 28 Tage nach jeder erfolgten Injektion sowie vor jeder erneuten Anwendung von Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat und ergänzend anhand weiterer Laborparameter, wie saure Phosphatase und PSA, kontrolliert wird. So steigt der Testosteronspiegel bei Behandlungsbeginn zunächst an und fällt dann während eines Zeitraumes von zwei Wochen wieder ab. Nach zwei bis vier Wochen werden Testosteronspiegel erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie beobachtet werden, und die über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen bleiben.

Ein Anstieg saurer Phosphatasespiegel kann in der Anfangsphase der Therapie beobachtet werden und ist vorübergehend. In der Regel werden nach einigen Wochen wieder Normalwerte bzw. annähernde Normalwerte erreicht.

In seltenen Fällen traten Spritzenabszesse auf. In einem Fall eines Spritzenabszesses schien die Resorption von Leuprorelin aus dem Depot vermindert, so dass in solchen Fällen der Testosteronspiegel kontrolliert werden sollte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

Selbst bei Anwendung von Dosen bis zu 20 mg Leuprorelinacetat pro Tag über zwei Jahre (die bei ersten klinischen Studien Anwendung fanden) konnten keine anderen bzw. neuen Nebenwirkungen, die sich von denen nach täglicher Applikation von 1 mg oder dreimonatlicher Applikation von 11,25 mg unterscheiden, gefunden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakologisch-therapeutische Gruppe:
Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga
ATC-Code: L02AE02

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Leuprorelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen "Releasing-Faktors" GnRH, der die Freisetzung der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen kontrolliert. Diese Hormone stimulieren ihrerseits die gonadale Steroidsynthese.

Im Gegensatz zum physiologischen GnRH, das pulsatil vom Hypothalamus freigesetzt wird, blockiert das auch als GnRH-Agonist bezeichnete Leuprorelinacetat bei therapeutischer Daueranwendung die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse kontinuierlich und verursacht nach einer initialen kurzfristigen Stimulation deren Desensibilisierung ("down regulation").

Männer

Infolgedessen kommt es bei Männern zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall der Testosteronspiegel und damit zu einer Beeinflussung des Wachstums des karzinomatös veränderten Prostatagewebes, das in der Regel durch Dihydrotestosteron - gebildet durch Reduktion von Testosteron in den Prostatazellen - stimuliert wird.

Die kontinuierliche Verabreichung von Leuprorelinacetat führt zu einer Abnahme der Anzahl und/oder der Empfindlichkeit (sogenannte "down regulation") der in der Hypophyse vorhandenen Rezeptoren und in der Folge zu einem Abfall der LH-, FSH- und DHT-Spiegel. Der Testosteronspiegel wird dabei in den Kastrationsbereich reduziert.

Auch in Tierversuchen konnte die antiandrogene Wirkung und Wachstumshemmung von Prostatakarzinomen nachgewiesen werden.

Den experimentellen und klinischen Studien zufolge bewirkt die dreimonatliche Behandlung mit Leuprorelinacetat nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Anwendung von Leuprorelinacetat einen anfänglichen Anstieg von LH und FSH, gekennzeichnet durch einen passageren Spiegelanstieg von Testosteron und Dihydrotestosteron.

Da in Einzelfällen in den ersten drei Wochen eine damit zusammenhängende kurzfristige Verschlechterung der Krankheitssymptome beobachtet wurde, ist bei Männern mit Prostatakarzinom die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen zu erwägen.

Die Langzeittherapie mit Leuprorelinacetat bewirkt dagegen bei allen Patienten eine Senkung der LH- und FSH-Spiegel; bei Männern werden Androgenspiegel erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie zu beobachten sind. Diese Veränderungen treten meist zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn auf und bleiben über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen. Aus diesem Grund kann auch mit Leuprorelinacetat die Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms und der mögliche therapeutische Nutzen einer Orchiektomie geprüft werden. Gegebenenfalls kann die Orchiektomie durch die dreimonatliche Gabe von Leuprorelinacetat ersetzt werden. Kastrationsspiegel für Testosteron konnten bisher nach kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat über fünf Jahre gehalten werden.

Klinische Wirksamkeit

In einer multizentrischen, randomisierten Phase III Studie mit Leuprorelinacetat wurden 263 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der Stadien T₃ - T₄ oder pT₃, N₀, M₀ ausgewertet. 133 Patienten erhielten über 3 Jahre eine Kombination aus Radiotherapie mit einer Langzeit-Androgenentzugstherapie, 130 Patienten eine alleinige dreijährige Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat.

Basierend auf den ASTRO (Phoenix)-Kriterien lag das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben bei 60,9 % (64,7 %) in der Kombinationstherapie im Vergleich zu 8,5 % (15,4 %) in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie [p = 0,0001; (p = 0.0005)]. Entsprechend der ASTRO Kriterien lag das Progressionsrisiko in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie 3,8 mal höher (95 % CI [2,17; 6,49]). Die mediane klinische oder biochemische progressionsfreie Überlebenszeit nach ASTRO Definition lag bei 641 Tagen (95 % CI [626; 812]) in der Gruppe mit alleiniger Androgenentzugstherapie und bei 2.804 Tagen (95 % CI [2.090; -]; p < 0,0001) in der Gruppe mit Kombinationstherapie. Es ergaben sich weitere statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich einer lokoregionalen Progression [HR 3,6 (95 % CI [1,9; 6,8]; p < 0,0001)], metastatischer Progression (p < 0,018) und metastasenfreiem Überleben (p = 0,018) für die Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Androgenentzugstherapie.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass eine 3-jährige Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat in Kombination mit Strahlentherapie der alleinigen 3-jährigen Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat überlegen ist.

Der Nachweis für den Einsatz bei lokalisiertem Prostatakarzinom des Hochrisikoprofils beruht auf veröffentlichten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga, einschließlich Leuprorelinacetat. Hierzu wurden klinische Daten von fünf veröffentlichten Studien bewertet (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610, und D'Amico et al., JAMA, 2004). Alle Studien zeigten einen Vorteil für die Kombinationstherapie aus GnRH-Analoga und Strahlentherapie. Eine klare Differenzierung zwischen den Studienpopulationen für die Indikation lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und lokales Prostatakarzinom des Hochrisikoprofils war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

Klinischen Daten haben gezeigt, dass eine Strahlentherapie mit anschließender 3-jähriger Androgenentzugstherapie einer Strahlentherapie mit anschließender 6-monatiger Androgenentzugstherapie vorzuziehen ist.

Die in medizinischen Leitlinien empfohlene Dauer der Androgenentzugstherapie für Patienten im Stadium T₃-T₄, die eine Strahlentherapie erhalten, beträgt bei 2-3 Jahren.

In klinischen Studien konnte bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom der Nutzen einer zusätzlichen Wirkstoffgabe, wie etwa Inhibitoren der Androgensynthese (z.B. Abirateronacetat), Antiandrogene (z. B. Enzalutamid), Taxane (z. B. Docetaxel oder Cabazitaxel) oder Radiotherapeutika (z. B. Radium-223) zusätzlich zu GnRH-Agonisten, wie Leuprorelinacetat gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Freisetzung

Der Wirkstoff Leuporelinacetat wird nach Injektion des Implantats kontinuierlich über den Zeitraum von 3 Monaten freigesetzt. Die Polymere werden dabei wie chirurgisches Nahtmaterial resorbiert.

Resorption

Abbildung 1 zeigt die Leuporelin Spiegel im Plasma nach einmaliger s.c. Applikation von Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat bei Männern. Innerhalb von 3 Tagen werden Plasmaspiegel von $2,39 \pm 1,15$ ng/ml gemessen. Nachweisbare Leuporelin Spiegel im Plasma liegen über den gesamten Anwendungszeitraum vor.

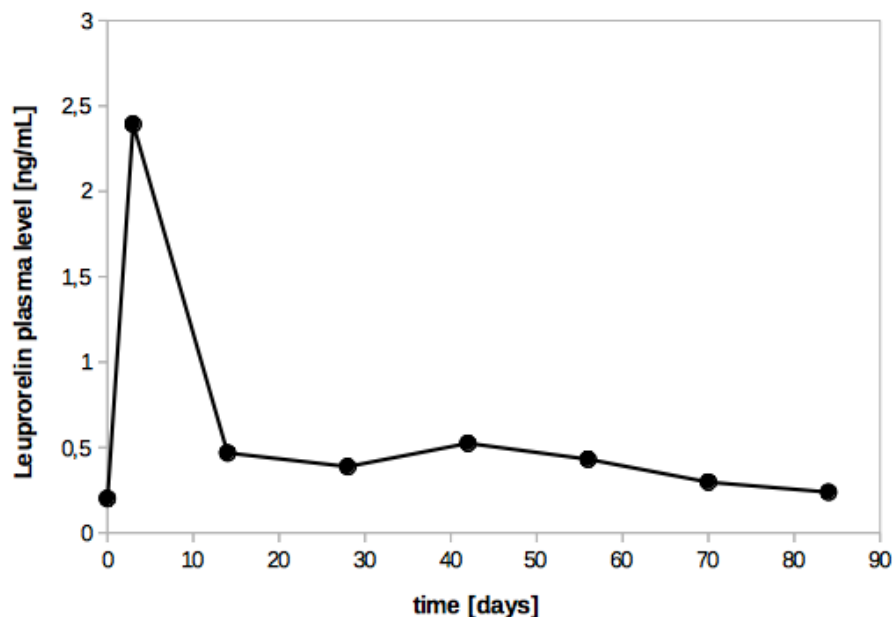


Abb. 1: Leuporelin Spiegel [ng/mL] im Plasma nach einmaliger subkutaner Applikation von Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat bei Männern

Verteilung und Elimination

Das Verteilungsvolumen von Leuporelin bei Männern beträgt 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min (bestimmt unter Anwendung von Leuporelinacetat als Depot).

Bei wiederholter Gabe kommt es zu einer anhaltenden Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich, ohne dass der Testosteronspiegel wie nach erstmaliger Injektion einen vorübergehenden Anstieg zeigt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion

Die Leuporelin Spiegel von Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion lagen dabei im Bereich nieren- bzw. lebergesunder Patienten. Bei chronischer Niereninsuffizienz wurden teilweise höhere Leuporelinserumspiegel gemessen. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz.

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit nach 84 Tagen, berechnet durch Vergleich mit der AUC einer i.v. Gabe von 1 mg Leuporelinacetat, beträgt für Leuporelin Endomedica 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat 84,6 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD₅₀)

Die akute Toxizität der Depotzubereitung wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen und Ratten in vier Applikationsformen (i.p., i.m., s.c., p.o.) untersucht. Bis zu Dosen von 2.000 bzw. 5.000 mg Leuprorelinacetat Depot wurden keine Todesfälle beobachtet.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden über 13 Wochen (subkutane oder intramuskuläre Injektion von bis zu 8 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Woche) und über 12 Monate (subkutane Applikation bis zu 32 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Monat) durchgeführt.

Bei allen Dosierungen (die niedrigste getestete Dosis betrug 0,8 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Monat) kam es zu lokalen Hautläsionen an der Injektionsstelle und zu atrophischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen. Bei der Ratte traten bei allen Dosierungen Vakuolen in Leberzellen und in den tubulären Epithelzellen der Niere auf. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen sind durch die endokrinologische Wirkung der Substanz zu erklären.

Karzinogenität, Mutagenität, Beeinflussung der Fertilität

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden über zwei Jahre an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Ratten zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme von Hypophysenadenomen. Diese Befunde traten nach täglicher subkutaner Applikation bei Dosierungen von 0,6 bis 4 mg bei der Ratte über 24 Monate auf. Bei Mäusen traten Hypophysenadenome bei Dosierungen von 60 mg/kg/die über zwei Jahre nicht auf.

Mutagenität

In-vitro und in-vivo Untersuchungen mit Leuprorelinacetat zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Fertilität

Untersuchungen an geschlechtsreifen weiblichen Ratten, die Leuprorelinacetat jeweils zweimal täglich 10 µg s.c. über 14 Tage bzw. 40 µg s.c. über 13 Tage erhielten, zeigten nach Absetzen der Substanz eine Zunahme der Organgewichte von Uterus und Ovarien, einen Anstieg der Hormonspiegel sowie ein Auftreten von frischen Corpora lutea.

Untersuchungen an weiblichen und männlichen unreifen Ratten über 3 Monate bei fortgesetzter (200 µg/kg KG/Tag) bzw. intermittierender (0,8 bzw. 2,4 mg/kg KG/Monat) Applikation haben gezeigt, dass in der anschließenden Erholungsphase ein normales Reproduktionsverhalten vorliegt. Die F1-Generation zeigte keine Anomalitäten. Das Reproduktionsverhalten der F1-Generation wurde nicht untersucht.

Klinische und pharmakologische Studien bei Männern haben gezeigt, dass die Unterdrückung der Fruchtbarkeit spätestens 24 Wochen nach Absetzen einer kontinuierlichen Leuprorelinacetat-Applikation voll reversibel war.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Embryotoxische/embryoletale Wirkungen wurden beim Kaninchen bei Dosen über 0,24 µg/kg beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polymilchsäure

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (1:1)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die Fertigspritze ist unmittelbar nach Öffnen des Sterilbeutels zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. Die Fertigspritze in der ungeöffneten Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (mit Depotkammer) aus Kunststoff mit einem Kolben und einer Nadel aus rostfreiem Edelstahl. Die Fertigspritze befindet sich zusammen mit einem Trockenmittel in einem versiegelten Sterilbeutel, bestehend aus einem Kunststoff-Aluminiumfolie-Laminat.

Packungsgrößen (jeweils auch als Klinikpackung):

- 1 Fertigspritze mit 1 Implantat
- 2 Fertigspritzen mit je 1 Implantat
- 4 Fertigspritzen mit je 1 Implantat

Mehrfachpackungen (jeweils auch als Klinikpackung):

- 2 (2x1) Fertigspritzen mit je 1 Implantat
- 4 (2x2) Fertigspritzen mit je 1 Implantat
- 4 (4x1) Fertigspritzen mit je 1 Implantat

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Endomedica GmbH
Weinbergweg 23
06120 Halle/Saale

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2201644.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig