

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leuprone HEXAL 5 mg
3-Monatsdepot Implantat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Implantat enthält 5 mg Leuprorelin (als Acetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Implantat

Weißes bis schwach gelbliches Stäbchen (Länge ca. 1 cm)

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie.

Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Indikationsstellung zur Behandlung und die längerfristige Therapiekontrolle sollten von in der Geschwulsttherapie erfahrenen Ärzten vorgenommen werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg Leuprorelin als Einzeldosis alle 3 Monate.

Wenn die Anwendung in Ausnahmefällen um bis zu 4 Wochen verschoben wird, dürfte bei den meisten Patienten die therapeutische Wirkung nicht beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.2).

Leuprone Hexal 5 mg kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom sowie bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren und Hoch-Risikoprofils angewendet werden.

Art der Anwendung

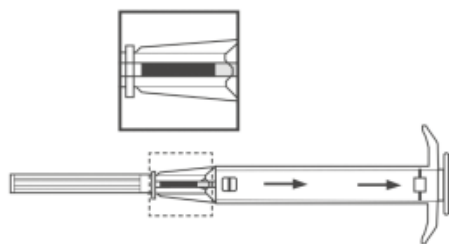
Leuprone Hexal 5 mg darf nur von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist.

Das Implantat wird subkutan in die Bauchhaut eingeschoben.

Handhabungshinweise

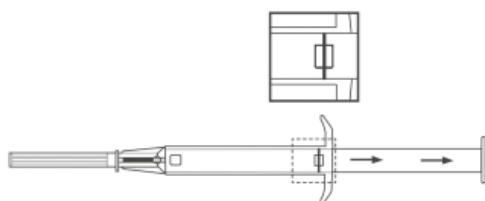
Lesen Sie diese Instruktionen sorgfältig durch, da der Applikator von diesem Arzneimittel anders sein kann als andere, die Sie bereits verwendet haben.

1. Desinfizieren Sie die Injektionsstelle auf der vorderen Bauchwand unterhalb der Nabellinie.
2. Entnehmen Sie den Applikator aus dem Sterilbeutel und prüfen Sie, ob das Implantat im Depot sichtbar ist (siehe eingerahmter Bereich). Zum Prüfen halten Sie den Applikator gegebenenfalls gegen das Licht oder schütteln Sie ihn leicht.

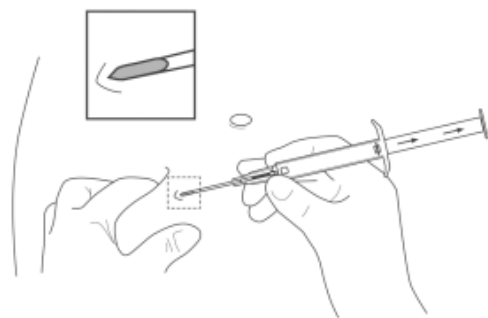


3. Ziehen Sie den Kolben des Applikators **vollständig zurück, bis Sie eine durchgehende Linie im zweiten Fenster sehen.**

Bitte beachten: Der Kolben lässt sich zur Injektion des Implantats nur nach vorne schieben, wenn er zuvor **vollständig zurückgezogen** wurde!

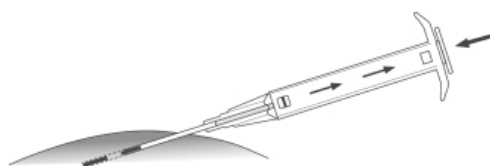


4. Entfernen Sie dann die Schutzkappe von der Nadel.
5. Halten Sie den Applikatorkörper mit einer Hand fest. Drücken Sie mit der anderen Hand die Haut der vorderen Bauchwand unterhalb der Nabellinie des Patienten zusammen. Siehe Bild. Mit der **Nadelöffnung nach oben führen Sie die gesamte Nadel ein.** Dies erfolgt leicht schräg, fast parallel zur Haut in das subkutane Gewebe.

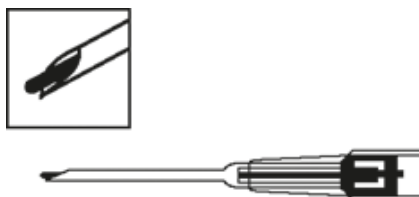


6. **Ziehen** Sie den Applikator ca. **1 cm** vorsichtig **zurück**. Dies erzeugt den Stichkanal für das Implantat.

7. Schieben Sie nun den Kolben **vollständig** nach vorne, bis dieser einrastet und Sie **ein „klick“ hören**, um das Implantat in den Stichkanal zu injizieren.



8. Ziehen Sie die Nadel heraus. Um sicherzustellen, dass das Implantat injiziert wurde, prüfen Sie, ob die hellblaue Kolbenspitze an der Nadelspitze sichtbar ist.



In der Regel kann nach etwa 3 Monaten abgeklärt werden, ob das fortgeschrittene Prostatakarzinom androgenempfindlich ist. Führender diagnostischer Parameter ist die Serumkonzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA), die in der Regel im fortgeschrittenen Tumorstadium über 10 ng/ml liegt. Im Test wird das Verhalten des PSA-Wertes nach Leuprone Hexal 5 mg-induziertem Androgenentzug untersucht. Deshalb müssen zu Beginn und nach 3-monatiger Anwendung von Leuprone Hexal 5 mg sowohl der PSA- als auch der Gesamttestosterongehalt im Serum bestimmt werden. Ein positives Testergebnis liegt vor, wenn nach 3 Monaten der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau liegt (< 1 ng/ml) und der PSA-Wert abgefallen ist. Ein früher, deutlicher Abfall des PSA-Wertes (in der Größenordnung von etwa 80 % gegenüber dem Ausgangswert) kann als guter prognostischer Indikator für die Langzeitantwort auf den Androgenentzug angesehen werden. Eine hormonablativ Therapie (z. B. Leuprone Hexal 5 mg) ist dann angezeigt.

Ein negatives Testergebnis liegt vor, wenn bei supprimiertem Testosteron der PSA-Wert unverändert bleibt oder angestiegen ist.

Sollte der Patient jedoch klinisch angesprochen haben (z. B. Besserung der Schmerzsymptomatik und der dysurischen Beschwerden, Verkleinerung der Prostata), muss ein falsch negatives Ergebnis in Betracht gezogen werden. In diesen seltenen Fällen sollte die Anwendung von Leuprone Hexal 5 mg fortgeführt und der PSA-Wert nach 3 Monaten erneut überprüft werden; außerdem sollte der Patient mit Blick auf die klinische Symptomatik unter engmaschiger Überwachung stehen.

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 Leuprone Hexal 5 mg 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 (T_3 - T_4), die eine Strahlentherapie erhalten, eine Androgenentzugstherapie mit einer Behandlungsdauer von 2-3 Jahren empfohlen.

Bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils wird die Kombination aus Strahlentherapie und einer 4-6-monatigen Androgenentzugstherapie mit GnRH-Analoga und bei Tumoren des Hoch-Risikoprofils wird eine 2-3-jährige Androgenentzugstherapie empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere synthetische GnRH-Analoga oder den in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteil
- nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms

Leuprone Hexal 5 mg ist bei Frauen und pädiatrischen Patienten kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

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.

Allergische und anaphylaktische Reaktionen wurden beobachtet. Diese beinhalten sowohl lokale Reaktionen an der Einstichstelle als auch systemische Symptome.

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.

Nach chirurgischer Kastration bewirkt Leuprone Hexal 5 mg keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels.

Wegen des kurzfristigen Anstiegs des Serumtestosteronspiegels zu Beginn der Therapie, der zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann, sollten Patienten mit drohenden neurologischen Komplikationen, Wirbelsäulenmetastasen sowie Harnwegsobstruktionen während der ersten Behandlungswochen unter ständiger, möglichst stationärer Überwachung stehen.

Für die Initialphase der Behandlung sollte die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens erwogen werden, um so die möglichen Folgeerscheinungen des anfänglichen Testosteronanstiegs und die Verschlechterung der klinischen Symptomatik abzuschwächen.

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 prostataspezifischen Antigens (PSA) und des Serumtestosterons kontrolliert werden.

Eine Langzeit-Androgendeprivationstherapie mit GnRH-Analoga bzw. Orchiektomie ist mit einem erhöhten Risiko der Knochendemineralisierung assoziiert. Bei Risikopatienten kann dies zu einer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

Metabolische Veränderungen und kardiovaskuläres Risiko:

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass die Hemmung der körpereigenen Sexualhormonproduktion, wie z. B. während einer Androgendeprivationstherapie mit GnRH-Analoga zu einer Veränderung des Stoffwechsels (Fettleber, Herabsetzung der Glucosetoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus) führt und dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Prospektive Daten bestätigten jedoch den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nicht. Diabetiker und Patienten mit erhöhtem Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit Leuprone Hexal 5 mg 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 daher vor der Anwendung von Leuprone Hexal 5 mg eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung inklusive des Risikos für die Entstehung von Torsade de pointes durchgeführt werden.

Idiopathische intrakranielle Hypertension

Bei Patienten, die Leuprorelin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich starker oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen und Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, sollte ein Absetzen von Leuprorelin in Betracht gezogen werden.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Leuprorelin wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut hin überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome solcher Reaktionen auftreten, sollte Leuprorelin sofort abgesetzt und ggf. eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Die Anwendung von Leuprone Hexal 5 mg kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Leuprone Hexal 5 mg als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgendeprivationstherapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Leuprone Hexal 5 mg 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

Leuprone Hexal 5 mg ist nur für den Gebrauch bei männlichen Patienten vorgesehen.

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

Wegen der häufig, insbesondere zu Therapiebeginn auftretenden Müdigkeit, welche auch durch die zugrundeliegende Tumorerkrankung bedingt sein kann, erfolgt bis zum Vorliegen weiterer Erkenntnisse der folgende Hinweis:

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Anfangs kommt es regelmäßig zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosteronspiegels (Flare-Phänomen), was zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann. Es kann zum Auftreten oder zu einer Zunahme von Harnwegsobstruktion und deren Folgen (beispielsweise Hämaturie) kommen. Bei Patienten mit ossären Metastasen kann es zu einer Zunahme von Knochenschmerzen kommen. Bei Patienten mit Rückenmarkskompressionen können Muskelschwäche in den Beinen, Lymphödeme und Parästhesie (als neurologische Symptome) auftreten. Die Zunahme der Beschwerden geht üblicherweise spontan zurück, ohne dass Leuprone Hexal 5 mg abgesetzt werden muss.

Aufgrund des Entzuges der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt:	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Eosinophilie, Hautausschlag), anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt:	Nesselsucht, Atembeschwerden, Schüttelfrost
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Gewichtszunahme
Häufig:	Appetitabnahme, Appetitzunahme
Selten:	Veränderungen einer diabetischen Stoffwechsellage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten)
Nicht bekannt:	metabolisches Syndrom (inklusive Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Depression, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen, Parästhesie
Gelegentlich:	Schwindel
Selten:	vorübergehende Geschmacksveränderungen
Sehr selten:	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Leuprorelin bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet. Hypophysenblutungen
Nicht bekannt:	Krampfanfälle, idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt:	Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt:	Herzklopfen, Verlängerung der QT-Zeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Hitzewallungen
Selten:	Blutdruckveränderungen (Hypertonie oder Hypotonie), Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Selten:	Lungenembolie
Nicht bekannt:	interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich:	Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	abnorme Leberfunktion (inkl. Gelbsucht)/abnormer Leberfunktionstest, gewöhnlich vorübergehend
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig:	Hyperhidrosis
Gelegentlich:	trockene Haut bzw. Schleimhaut, Nachtschweiß
Selten:	Alopezie
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Häufig:	Gelenk- bzw. Rückenschmerzen, Perineumschmerzen, Oberbauchschmerzen
Gelegentlich:	Muskelschmerzen
Nicht bekannt:	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4), Osteoporose (inklusive vertebrale Frakturen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie
Gelegentlich:	Harnverhaltung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	
Sehr häufig:	erektiler Dysfunktion, Verminderung oder Verlust der Libido und der Potenz, Verkleinerung der Hoden
Häufig:	Gynäkomastie
Gelegentlich:	testikuläre Schmerzen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Verhärtungen, Rötung, Schmerzen, Abszesse, Schwellungen, Knoten- und Nekrosenbildung, Ödeme, Juckreiz), die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbildeten; Müdigkeit
Häufig:	periphere Ödeme, allgemeine Schwäche
Untersuchungen	
Häufig:	Gewichtsabnahme, Anstieg der LDH, der Transaminasen, der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase, die jedoch Ausdruck der Grundkrankheit sein können.

Besondere Hinweise

Die Reaktion auf die Leuprone Hexal 5 mg-Therapie kann durch Messung der Serumspiegel von Testosteron, saurer Phosphatase und PSA (prostataspezifisches Antigen) kontrolliert werden. So steigt der Testosteronspiegel bei Behandlungsbeginn zunächst an und sinkt dann während eines Zeitraumes von 2 Wochen wieder ab. Nach 2-4 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 erfolgen und ist vorübergehender Natur. Gewöhnlich 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, sodass 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: <https://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patienten genau überwacht sowie symptomatisch und supportiv behandelt werden.

Selbst bei Verabreichung von Dosen bis zu 20 mg Leuprorelinacetat pro Tag über 2 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 3-monatlicher Applikation von 11,25 mg unterschieden, gefunden werden.

4.10 Missbrauch und Abhängigkeit

Das Risiko einer Abhängigkeit gegenüber Leuprorelinacetat ist sehr gering, da die Applikation nur durch medizinisches Fachpersonal erfolgt. Ein Missbrauch von Leuprorelinacetat würde die endogene Produktion von Sexualhormonen unterdrücken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormone und verwandte Mittel, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga

ATC-Code: L02AE02

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Leuprone Hexal 5 mg, ist ein synthetisches Nonapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Dieses Peptid hat durch seine erhöhte Resistenz gegenüber Peptidasen eine längere Halbwertszeit und ist durch seine erhöhte Bindungsaffinität zum GnRH-Rezeptor 80-100-mal potenter als natürlich vorkommendes GnRH.

Die Applikation von Leuprorelinacetat bei Tieren und Menschen führt zu einem Anstieg der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen. 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 Dauernutzung die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse kontinuierlich und verursacht nach einer initialen, kurzfristigen Stimulation deren Desensibilisierung („down regulation“). Diese Wirkweise wurde in Tierversuchen und klinischen Studien nachgewiesen.

Als Folge kommt es 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 durch Dihydrotestosteron – gebildet durch Reduktion von Testosteron in den Prostatazellen – normalerweise stimuliert wird.

Die kontinuierliche Applikation 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 zum Abfall der LH-, FSH- und DHT-Spiegel. Der Testosteronspiegel wird dabei innerhalb von 2-4 Wochen in den Kastrationsbereich abgesenkt.

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

Den experimentellen und klinischen Studien zufolge bewirkt die 3-monatliche Behandlung mit Leuprorelinacetat nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Verabreichung von Leuprorelinacetat einen anfänglichen Anstieg von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon), gekennzeichnet durch einen passageren Spiegelanstieg von Testosteron und Dihydrotestosteron.

Da in Einzelfällen in den ersten 3 Wochen eine damit zusammenhängende kurzfristige symptomatische Verschlechterung des Krankheitsbildes 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; es werden beim Mann Androgenspiegel erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie vorliegen. Diese Veränderungen treten meist 2-3 Wochen nach Therapiebeginn auf und sind über den gesamten Behandlungszeitraum manifest. Aus diesem Grund kann auch mit Leuprorelinacetat die Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms und der mögliche therapeutische Wert einer Orchiektomie geprüft werden. Gegebenenfalls kann die Orchiektomie durch die 3-monatliche Gabe von Leuprorelinacetat ersetzt werden. Kastrationsspiegel für Testosteron konnten bisher nach kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat über 5 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. Eine Kombination aus Strahlentherapie mit einer Langzeit-Androgenentzugstherapie über 3 Jahre erhielten 133 Patienten und eine alleinige 3-jährige Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat 130 Patienten.

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 den ASTRO Kriterien lag das Progressionsrisiko 3,8-mal höher in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie (95 % KI [2,17; 6,49]).

Die mediane klinische oder biochemische progressionsfreie Überlebenszeit nach ASTRO Definition lag bei 641 Tagen (95 % KI [626; 812]) in der Gruppe mit alleiniger Androgenentzugstherapie und bei 2.804 Tagen (95 % KI [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 % KI {1,9; 6,8}; p < 0,0001]), metastatischer Progression (p < 0,018) und metastasenfreiem Überleben (p = 0,018) für die Gruppe mit 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.

Die kombinierte Androgenentzugstherapie mit GnRH-Analoga war auch einer alleinigen Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom überlegen, wie die folgende Studie belegt.

In die randomisierte RTOG 85-31 Studie wurden 977 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der Stadien T₁-T₃ mit Lymphknotenmetastasen, Kapseldurchbruch der Prostata oder Penetration des Prostatakarzinoms in die Samenbläschen aufgenommen. Eine Kombination aus Strahlentherapie mit einer Langzeit-Androgenentzugstherapie mit Goserelin erhielten 488 Patienten und eine alleinige Strahlentherapie 489 Patienten. Wie die Studienergebnisse zeigen, war die kombinierte Androgenentzugstherapie mit Strahlentherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen. Das 10-Jahres-Progressionsfreie-Überleben lag bei 37 % gegenüber 23 % (p < 0,001), das Progressionsfreie-Überleben mit einem PSA-Wert < 1,5 ng/ml lag bei 31 % gegenüber 9 % (p < 0,0001), lokale Rezidive traten bei 23 % gegenüber 38 % auf (p < 0,0001) und eine Metastasenbedingte Progression trat bei 24 % gegenüber 39 % auf (p < 0,0001). Das Gesamtüberleben lag bei 49 % gegenüber 39 % (p = 0,002) und die krankheitsspezifische Mortalität lag bei 16 % gegenüber 22 % (p = 0,0052).

Die Überlegenheit für die Androgenentzugstherapie mit GnRH-Analoga in Kombination mit einer Strahlentherapie im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils wird durch die folgende Studie belegt.

Die randomisierte Phase III Studie RTOG 94-08 wurde bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom im Stadium T_{1b}, T_{1c}, T_{2a} oder T_{2b} und einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml durchgeführt. Die Subpopulation der Patienten mit mittlerem Risikoprofil, definiert als ein Gleason-Score von 7 oder ein Gleason-Score ≤ 6 in Verbindung mit einem PSA-Wert von > 10 ng/ml bis 20 ng/ml oder das klinische Tumorstadium T_{2b}, umfasste in der Gruppe mit Kurzzeit-Androgenentzugstherapie über 4 Monate, 2 Monate vor und 2 Monate überlappend mit der Strahlentherapie 524 Patienten und in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie 544 Patienten. In der Subpopulation mit mittlerem Risikoprofil war die Gruppe der kombinierten Behandlung aus Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat oder Goserelin und Strahlentherapie der Patientengruppe mit alleiniger Strahlentherapie überlegen. Das Gesamtüberleben lag nach 10 Jahren bei 61 % gegenüber 54 % (Hazard Ratio 1,23, 95 % KI [1,02-1,49; p = 0,03]). Die krankheitsspezifische Mortalität lag bei 3 % gegenüber 10 % (Hazard Ratio 2,49, 95 % KI [1,50-4,11; p = 0,004]) und die biochemische Progression bei 28 % gegenüber 45 % (Hazard Ratio 1,79, 95 % KI [1,45-2,21; p < 0,001]).

Der Nachweis für den Einsatz bei lokalisiertem Prostatakarzinom des Hoch-Risikoprofils beruht auf veröffentlichten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga einschließlich Leuprorelinacetat. Es wurden klinische Daten aus 5 veröffentlichten Studien analysiert (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 und D'Amico et al., JAMA 2004), die alle den Vorteil der Kombination von GnRH-Analoga mit Strahlentherapie zeigen.

Eine klare Differenzierung zwischen den Studienpopulationen für die Indikationen lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und lokales Prostatakarzinom des Hoch-Risikoprofils war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

Klinische Daten haben gezeigt, dass Strahlentherapie gefolgt von 3 Jahren Androgenentzugstherapie gegenüber Strahlentherapie gefolgt von 6 Monaten Androgenentzugstherapie vorzuziehen ist. Die in medizinischen Leitlinien empfohlene Dauer der Androgenentzugstherapie bei Patienten mit T₃-T₄ Tumoren, die eine Strahlentherapie erhalten, beträgt 2-3 Jahre.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Freisetzung

Der Wirkstoff Leuprorelinacetat wird kontinuierlich aus dem Milchsäurepolymer über einen Zeitraum bis zu 182 Tagen (26 Wochen) nach der Injektion des biologisch abbaubaren Implantats Leuprone Hexal 5 mg freigesetzt.

Das Polymer wird dabei wie chirurgisches Nahtmaterial resorbiert.

Resorption

Innerhalb von 2 Stunden nach Applikation einer subkutanen Einzeldosis von Leuprone Hexal 5 mg wurden maximale Leuprorelin-Serumspiegel von 5.216 pg/ml (5,2 ng/ml) gemessen.

Die AUC während einer 3-monatigen Behandlung mit Leuprone Hexal 5 mg betrug 32,4 ng/ml*d. Nachweisbare Spiegel im Serum liegen bis 182 Tage (26 Wochen) nach Applikation vor.

Verteilung und Elimination

Das Verteilungsvolumen von Leuporelin beträgt bei Männern 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min.

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.

Besondere PatientengruppenPatienten 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. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten sich keine Auswirkungen auf den Leuporelinserumspiegel.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Leuporelinacetat zeigten Effekte auf die Fortpflanzungsorgane, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Eigenschaften von Leuporelin zu erwarten waren.

Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden über 2 Jahre an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Ratten zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme von gutartigen Hypophysenhyperplasien und gutartigen Hypophysenadenomen. Diese Befunde traten nach täglicher subkutaner Applikation bei Dosierungen von 0,6-4 mg bei der Ratte während 24 Monaten auf. Diese Ergebnisse sind auf den endokrinen Effekt von Leuporelin zurückzuführen, welcher bei Ratten mit anhaltenden hormonellen Veränderungen häufig ist und auch bei anderen GnRH-Agonisten beobachtet wurde. Bei Mäusen traten Hypophysenadenome bei Dosierungen von 60 mg/kg/Tag über 2 Jahre nicht auf.

Mutagenität

In-vitro- und *In-vivo*-Untersuchungen mit Leuporelinacetat zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial.

Fertilität

Untersuchungen mit Leuporelinacetat bei Nagetieren und nichtmenschlichen Primaten bis zu einem Jahr zeigten atrophische Veränderungen in den Geschlechtsorganen.

Untersuchungen an geschlechtsreifen weiblichen Ratten, die Leuporelinacetat jeweils 2-mal 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 Fertilität spätestens 24 Wochen nach Absetzen einer kontinuierlichen Leuporelinacetat-Applikation voll reversibel war.

Reproduktionstoxizität

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

Embryofetale Studien an Ratten und Kaninchen zeigten eine erhöhte fetale Sterblichkeit und eine Abnahme der fetalen Gewichte, die auf die pharmakologischen Effekte von Leuporelinacetat zurückzuführen sind. Es gab keine Hinweise auf eine Erhöhung fetaler Fehlbildungen. In einigen Studien zeigte sich bei Ratten eine leichte Verzögerung der fetalen Ossifikation, die im Allgemeinen mit einem geringeren fetalen Gewicht verbunden ist. In Fertilitäts- und Entwicklungsstudien an Ratten war die Behandlung mit Leuporelinacetat mit der Unterdrückung reproduktiver Funktionen verbunden.

In peri-postnatalen Studien hatte Leuporelinacetat keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Nachkommenschaft. Studien an jugendlichen Ratten zeigten eine ähnliche unterdrückende Wirkung auf die Fortpflanzungsorgane, welche sich ebenfalls nach Beendigung der Behandlung erholte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Polymilchsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit einem Implantat gefüllte und in einem Beutel aus Polyethylenterephthalat/Aluminium/PE-Verbundfolie verpackte transparente Fertigspritze aus Polycarbonat mit einem hellblauen Kolben aus Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymer zum Einmalgebrauch.

Packungsgrößen

Packungen mit 1, 2, 3 und 10 Fertigspritzen mit einem Implantat

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

7017698.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. November 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig