

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enantone 11,25 mg/ml

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Zweikammerspritze mit 130,0 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel enthält: 11,25 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 10,72 mg Leuprorelin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Zweikammerspritze enthält Carmellose-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Enantone wird bei Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet:

Bei Männern

Diagnostik:

Prüfung der Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms zur Beurteilung der Notwendigkeit von hormonsupprimierenden/hormonablativen Maßnahmen.

Therapie:

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.

Zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit Androgen-Rezeptor-Inhibitoren (Apalutamid, Enzalutamid).

Zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel.

Zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom).

Zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon.

Zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, in Kombination mit Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid.

Bei Frauen

Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Bei Kindern

Zur Behandlung der Pubertas praecox vera (bei Mädchen unter 9 Jahren und Jungen unter 10 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Männer

Einmal dreimonatlich 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel, s.c. applizieren.

Enantone 11,25 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.

Frauen

Einmal dreimonatlich 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel, s.c. oder i.m. applizieren.

Kinder und Jugendliche

Die Indikationsstellung zur Behandlung und die längerfristigen Therapiekontrollen sollten bei Kindern vorzugsweise in endokrinologisch-pädiatrischen Zentren erfolgen.

Die Dosierung wird individuell angepasst. Die empfohlene Anfangsdosis ist abhängig vom Körpergewicht und beträgt:

a) Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg:

Alle 3 Monate 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel, s.c. applizieren.

b) Kinder mit einem Körpergewicht < 20 kg:

Für diese Einzelfälle gilt unter Berücksichtigung der klinischen Aktivität der Pubertas praecox vera:

Einmal alle 3 Monate eine gebrauchsfertige Suspension aus 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat und 1 ml Suspensionsmittel herstellen. Von dieser Suspension sind dann 0,5 ml (5,625 mg Leuprorelinacetat) subkutan zu applizieren. Der Rest der Suspension ist zu verwerfen. Die Gewichtszunahme des Kindes ist zu kontrollieren.

Je nach Aktivität der Pubertas praecox vera kann bei nicht ausreichender Suppression (klinische Hinweise wie z. B. Schmierblutungen bzw. im GnRH-Test keine ausreichende Suppression der Gonadotropine) eine Dosiserhöhung notwendig werden. Die minimal wirksame, zu applizierende 3-Monatsdosis ist dann mittels GnRH-Test zu ermitteln.

Sterile Abszesse am Injektionsort treten nach intramuskulärer und nicht bestimmungsgemäßer hoher Dosierung auf. Daher sollte in solchen Fällen subkutan injiziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird empfohlen bei Kindern die kleinstmöglichen Volumina einzusetzen, um unangenehme Begleiterscheinungen der intramuskulären/subkutanen Injektion zu reduzieren.

Art der Anwendung

Enantone darf nur von medizinischem Fachpersonal zubereitet, rekonstituiert und verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist.

Die Suspension von Enantone ist vor der Gabe frisch zuzubereiten (Hinweise zur Vorbereitung der Zweikammerspritze vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6).

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

Männer

Die Injektion soll subkutan erfolgen. Die Injektionsstelle ist dreimonatlich zu wechseln. Dabei kann die subkutane Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder z. B. den Oberschenkel erfolgen.

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 Enantone induziertem Androgenentzug untersucht. Deshalb müssen zu Beginn und nach 3-monatiger Anwendung von Enantone sowohl der PSA- als auch der Gesamttestosteronspiegel 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 Langzeitanwort auf den Androgenentzug angesehen werden. Eine hormonablativ Therapie (z. B. Enantone) ist 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 Enantone 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 Enantone 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.

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.

Frauen

Enantone wird bei Frauen subkutan oder intramuskulär injiziert. Die Injektionsstelle ist dreimonatlich zu wechseln.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Therapie des Mammakarzinoms mit Enantone bestimmt der behandelnde Arzt.

Kinder und Jugendliche

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den klinischen Parametern zu Behandlungsbeginn bzw. im Therapieverlauf (Endgrößenprognose, Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenalter bzw. Knochenalterakzeleration) und wird vom behandelnden Pädiater zusammen mit den Sorgeberechtigten und ggf. dem erkrankten Kind festgelegt. Das Knochenalter sollte während der Behandlung in Abständen von 6 - 12 Monaten überwacht werden. Ein Absetzen der Therapie bei einer Knochenreife von mehr als 12 Jahren bei Mädchen und mehr als 13 Jahren bei Jungen sollte unter Beachtung der klinischen Parameter in Betracht gezogen werden.

Bei Mädchen ist darauf zu achten, dass vor Therapiebeginn keine Schwangerschaft vorliegt. Falls das Auftreten einer Schwangerschaft während der Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann, sollte fachmedizinischer Rat eingeholt werden.

Hinweis

Das Applikationsintervall sollte 90 ± 2 Tage betragen, um ein erneutes Auftreten von Symptomen der Pubertas praecox zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere synthetische GnRH-Analoga, gegen Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Suspensionsmittels.

Männer

- Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms.

Frauen

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).

Mädchen mit Pubertas praecox vera

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).
- Vaginalblutungen unbekannter Ursache.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Metabolische Veränderungen und kardiovaskuläres Risiko:

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass die Hemmung der körpereigenen Sexualhormone, wie z.B. während einer Androgendeprivationstherapie

mit GnRH-Analoga zu einer Veränderung des Stoffwechsels (Herabsetzung der Glukosetoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus) führt und dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Prospektive Daten bestätigen 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 Enantone angemessen überwacht werden. Zu den möglichen metabolischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten auftreten können, zählt auch eine Fettlebererkrankung.

Knochendemineralisierung

Eine Langzeit-Gonadotropin-Deprivations-Therapie mit GnRH-Analoga bzw. eine bilateralen Oophorektomie oder Eierstock-Ablation, ist mit einem erhöhten Risiko der Knochendemineralisierung assoziiert. Bei Risikopatienten kann dies zu einer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führen (siehe Abschnitt 4.8).

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 bei Erwachsenen und Kindern 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.

Idiopathische intrakranielle Hypertonie

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.

Sofort nach der Herstellung verwenden, da sich die Suspension nach der Rekonstitution sehr schnell absetzt.

Die Anwendung von Enantone kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Enantone enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Zweikammerspritze, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Männer

Nach chirurgischer Kastration bewirkt Enantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels.

Wegen des kurzfristigen Anstiegs des Serumtestosterons 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 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).

Eine Androgendeprivationstherapie 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 Enantone eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung inklusive des Risikos für die Entstehung von Torsade de pointes durchgeführt werden.

Frauen

Orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva („Antibabypille“) sind vor Behandlungsbeginn mit Enantone abzusetzen. Zur Sicherheit sind während der Behandlung andere kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen (z. B. die Anwendung mechanischer Verhütungsmittel wie Kondome). Die erste Injektion sollte etwa am 3. Tag der Menstruation erfolgen, um eine bestehende Schwangerschaft weitestgehend auszuschließen. Im Zweifelsfall ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.

Symptomverschlechterung

Zu Beginn der Behandlung kann es zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome kommen. Diese Symptome klingen gewöhnlich bei Fortsetzung der Therapie wieder ab.

Einfluss auf die Knochendichte:

Eine Behandlung mit GnRH-Analoga kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Im Rahmen einer Studie mit einem anderen GnRH-Analogen betrug nach 2-jähriger Behandlung des frühen Brustkrebses der durchschnittliche Verlust der Knochendichte 6,2 % im Oberschenkelhals und 11,5 % in der Lendenwirbelsäule. Dieser Verlust ist teilweise reversibel. In der 1-jährigen Nachsorgeuntersuchung zeigte sich eine Erholung der Knochendichte um 3,4 % im Oberschenkelhals und um 6,4 % in der Lendenwirbelsäule bezogen auf den Ausgangswert vor Behandlung. Dabei basieren die Erholungswerte auf sehr wenigen Daten.

Bisher vorliegende Daten deuten darauf hin, dass sich die Abnahme der Knochendichte nach Beendigung der Therapie in der Mehrheit der Fälle wieder zurückbildet.

Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen die Abnahme der Knochendichte reduziert.

Schmier- und Entzugsblutungen

In den ersten Wochen der Behandlung mit Enantone können bei einigen Patientinnen vaginale Blutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität auftreten. Diese Blutungen sind vermutlich Blutungen aufgrund des Östradiolentzugs und kommen üblicherweise von selbst zum Stillstand. Falls die Blutungen fortauern, sollte die Ursache untersucht werden. Normalerweise tritt 1 - 2 Monate nach Therapiebeginn eine Amenorrhoe ein. In wenigen Fällen wurde das Auftreten einer Schmierblutung beobachtet.

Während der Behandlung kann es zu starken vaginalen Blutungen kommen. Anomalien sollten genau beobachtet und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Schwere vaginale Blutungen, die vor der Applikation mit Leuprorelinacetat vorliegen, müssen diagnostiziert und behandelt werden.

Unter der Behandlung von Enantone kann es zu einer Erhöhung des Zervixwiderstandes kommen, so dass eine Zervixdilatation mit Vorsicht erfolgen sollte.

Wie bei anderen GnRH-Agonisten kann bei gleichzeitiger Anwendung von Enantone mit Gonadotropinen ein ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten.

Kinder und Jugendliche

Vor der Behandlung ist eine genaue Diagnose der idiopathischen oder neurogenen gonadotropinabhängigen Pubertas praecox notwendig.

Die individuell eingestellte Langzeitbehandlung mit Enantone sollte so genau wie möglich in regelmäßigen 3-monatigen Abständen erfolgen. Eine ausnahmsweise Verzögerung der Injektion von einigen Tagen (90 ± 2 Tage) hat keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

Bei einem Auftreten von sterilen Abszessen an der Injektionsstelle (häufig berichtet bei intramuskulärer Injektion einer nicht bestimmungsgemäßen hohen Dosis) kann die Resorption von Leuprorelinacetat reduziert sein. In diesem Fall sollten die hormonellen Parameter (Testosteron, Estradiol) in Abständen von 2 Wochen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit progredientem Gehirntumor sollte vor Beginn der Behandlung eine sorgfältige Nutzen-/Risikobewertung durchgeführt werden.

Während einer Therapie mit GnRH-Analoga der Pubertas praecox kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Nach Beendigung der Behandlung findet in aller Regel wieder eine Remineralisierung statt, so dass die Knochenmasse im jungen Erwachsenenalter nicht durch die Behandlung beeinträchtigt zu sein scheint.

Nach Abschluss der Behandlung entwickeln sich die Pubertätsmerkmale. Daten zur zukünftigen Fertilität liegen nur begrenzt vor. Bei den meisten Mädchen beginnt die Menstruation im Durchschnitt ein Jahr nach Ende der Behandlung und ist dann in den meisten Fällen regelmäßig.

Nach Beendigung der Behandlung mit Enantone kann es zu einer Epiphyseolyse des Femurkopfes kommen. Der Grund dafür könnte eine Auflockerung der Epiphysenfuge aufgrund der geringen Östrogenkonzentration während der Behandlung mit GnRH-Analoga sein. Die gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit nach Beendigung der Behandlung resultiert in einer Verringerung der Scherkräfte, die für die Verschiebung der Epiphyse benötigt wird.

Die Knochendichte kann während der Therapie mit GnRH-Analoga bei Kindern mit zentraler frühzeitiger Pubertät abnehmen. Nach Beendigung der Behandlung bleibt jedoch die Zunahme der Knochenmasse erhalten und die maximale Knochenmasse in der späten Adoleszenz scheint durch die Behandlung nicht beeinflusst zu werden.

Mädchen mit Pubertas praecox vera:

Eine Therapie mit Enantone kann eine Schwangerschaft nicht sicher verhindern.

Nach der ersten Injektion kann es bei Mädchen zu Hormonentzugserscheinungen in Form von Vaginalblutungen, Schmierblutungen und Ausfluss kommen. Die Ursache für Vaginalblutungen, die über die ersten beiden Monate andauern, muss abgeklärt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Männer

Da eine Androgendeprivationstherapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Enantone 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).

Frauen und Kinder / Jugendliche

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Enantone darf nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4). Die Möglichkeit einer Schwangerschaft ist vor Therapiebeginn auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3). Es besteht ein theoretisches Risiko für einen Abort oder fetale Anomalien, wenn GnRH-Agonisten während der Schwangerschaft angewendet werden.

Zur Verhütung sollten fertile Frauen während der Behandlung mit Enantone und nach Therapieende bis die Menstruation wieder einsetzt, nicht-hormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.

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

Männer

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

Enantone 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel
(entspricht Trenantone 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel)

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 Enantone 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 ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Männern

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Eosinophilie, Hautausschlag), anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt	Nesselsucht, Atembeschwerden, Schüttelfrost
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
Häufig	Appetitabnahme, Appetitzunahme
Selten	Veränderung einer diabetischen Stoffwechsellaage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten)
Nicht bekannt	Metabolisches Syndrom (inklusive Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Depression, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
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 Enantone bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet. Hypophysenblutungen
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Augenerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Sehstörungen
<i>Herzkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Herzklopfen, Verlängerung der QT-Zeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Selten	Blutdruckveränderungen (Hypertonie oder Hypotonie)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich	Diarrhöe
<i>Affektionen der Leber und Gallenblase</i>	
Häufig	Abnorme Leberfunktion (inkl. Gelbsucht), Abnormer Leberfunktionstest, gewöhnlich vorübergehend
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
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
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Sehr häufig	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Häufig	Gelenk- bzw. Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelschmerzen
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4), Osteoporose (inklusive vertebrale Frakturen)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Häufig	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie
Gelegentlich	Harnverhaltung
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse</i>	
Sehr häufig	Erektile Dysfunktion, Verminderung oder Verlust der Libido und der Potenz, Verkleinerung der Hoden
Häufig	Gynäkomastie
Gelegentlich	Testikuläre Schmerzen

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen, 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
<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
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 Enantone-Therapie kann durch Messung der Serumspiegel von Testosteron, saurer Phosphatase und PSA kontrolliert werden. So steigt der Testosteronspiegel bei Behandlungsbeginn zunächst an und sinkt dann während eines Zeitraumes von zwei Wochen wieder ab. Nach zwei bis vier Wochen werden Testosteronspiegel erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiectomie 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 Leuporelin aus dem Depot vermindert, so dass in solchen Fällen der Testosteronspiegel kontrolliert werden sollte.

Frauen

Die Behandlung mit Enantone beruht auf einer Suppression der weiblichen Geschlechtshormone. In der Initialphase der Therapie kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumöstradiols mit nachfolgendem Abfall auf Werte, wie sie in der Postmenopause vorliegen. Durch diesen kurzfristigen Anstieg des Serumöstradiols kann es zum Auftreten von Ovarialzysten kommen. In den meisten Fällen kommt es in den ersten Wochen der Behandlung zu einer Blutung und nachfolgend zu einer Amenorrhoe. Häufig treten Zwischenblutungen auf.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kann es zu Therapiebeginn häufig zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitszeichen (z. B. Knochenschmerzen, Laborwertveränderungen) kommen, die symptomatisch behandelt werden können.

Aufgrund des Entzugs der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen, deren Häufigkeiten bereits zu Beginn des Abschnitts 4.8 definiert wurden.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Frauen

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Sehr selten	Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag), anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt	Nesselsucht, Atembeschwerden, Schüttelfrost
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Erhöhter Appetit, Gewichtszunahme, Appetitverminderung
Nicht bekannt	Metabolisches Syndrom (inklusive Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Sehr häufig	Stimmungsschwankungen, Depression
Häufig	Schlafstörungen
Gelegentlich	Nervosität
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerz
Häufig	Schwindel, Parästhesien/Taubheitsgefühl
Gelegentlich	Migräneartige Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen
Sehr selten	Vorübergehende Geschmacksveränderungen, Hypophysenblutungen. Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Enantone bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet.
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri)
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig	Sehstörungen
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufig	Herzklopfen
Gelegentlich	Kreislaufschwäche
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Häufig	Lymphödeme
Sehr selten	Blutdruckerhöhung bzw. -senkung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich	Atembeschwerden

Nicht bekannt	Interstitielle Lungenentzündung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr Häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Durchfall
Gelegentlich	Verstopfung, abdominale Beschwerden (Flatulenz/Blähungen)
<i>Affektionen der Leber und Gallenblase</i>	
Gelegentlich	Abnormer Leberfunktionstest, gewöhnlich vorübergehend
Nicht bekannt	Abnorme Leberfunktion (inkl. Gelbsucht)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr häufig	Hyperhidrosis
Häufig	Juckreiz, Veränderung der Kopf- oder Körperbehaarung (Abnahme/Zunahme), Akne, trockene Haut, Kreisrunder Haarausfall
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Sehr Häufig	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Häufig	Gelenk- und Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelschmerzen
Sehr selten	Gliederschmerzen
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4), Osteoporose (inklusive vertebrale Frakturen)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Sehr häufig	Vaginale Blutungen, Schmierblutungen, Veränderung/Abnahme der Libido, trockene Vagina, Größenab- oder -zunahme der Brust
Häufig	Vaginitis, Ausfluss, Mastodynie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Schwitzen, Müdigkeit
Häufig	Ödeme; Lokalreaktionen an der Einstichstelle (z. B. Verhärtungen, Rötungen Schmerzen, Abszesse, Schwellungen, Knoten- und Nekrosenbildungen), die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden; Benommenheit, Schwächegefühl und Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit
Sehr selten	Brustkorbschmerzen
<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Gewichtsabnahme
Nicht bekannt	Es wurde über ein Ansteigen des Serumcholesterins berichtet sowie über einen Anstieg von Enzymen wie Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) oder Transaminasen wie ALT (SGPT), AST (SGOT) oder γ-GT.

Hinweis:

Durch das medikamentös ausgelöste Östrogendefizit kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Ein vergleichbarer Effekt wird auch nach Ovariectomie oder in der natürlichen Menopause beobachtet. Der prozentuale Knochenmineralverlust sechs Monate nach Applikation von Enantone (5,2 %) ist dem nach Gabe von Enantone-Gyn Monats-Depot (4,9 %) vergleichbar (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

In der Initialphase der Therapie kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg der Sexualhormonspiegel mit nachfolgendem Abfall auf Werte in den präpubertären Bereich. Aufgrund dieser pharmakologischen Wirkung können insbesondere zu Therapiebeginn Nebenwirkungen auftreten, deren Häufigkeiten bereits zu Beginn des Abschnitts 4.8 definiert wurden.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Sehr selten	Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, Juckreiz), anaphylaktische Reaktionen, Nesselsucht, Atembeschwerden, Schüttelfrost
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Emotionale Labilität, Stimmungsschwankungen (bei Langzeitanwendung von Enantone), Depression
Gelegentlich	Stimmungsschwankungen (bei kurzer Anwendung von Enantone)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerz
Sehr selten	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Enantone bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet. Hypophysenblutungen
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenentzündung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Bauchschmerzen/Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Akne
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Muskelschmerzen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Häufig	Vaginale Blutungen, Schmierblutungen, Ausfluss
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Verhärtungen, Rötungen Schmerzen, Abszesse, Schwellungen, Knoten- und Nekrosenbildungen)

Hinweise:

Im Allgemeinen ist das Auftreten von vaginalen Schmierblutungen im weiteren Behandlungsverlauf (nach einer möglichen Entzugsblutung im ersten Behandlungsmonat) als Zeichen einer möglichen Unterdosierung zu werten. Das Ausmaß der hypophysären Suppression sollte dann mittels GnRH-Test abgeklärt werden.

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

53175 Bonn

Website: 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 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 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**

Pharmakologisch-therapeutische Gruppe: GnRH-Analoga

ATC-Code: L02AE

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Enantone, 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- bis 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 Daueranwendung 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.

Männer

Als Folge 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 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 bis 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 dreimonatliche Behandlung mit Enantone nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Verabreichung von Enantone 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 symptomatische Verschlechterung des Krankheitsbildes beobachtet wurde, ist bei Männern mit Prostatakarzinom die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen zu erwägen.

Die Langzeittherapie mit Enantone bewirkt 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 zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn auf und sind über den gesamten Behandlungszeitraum manifest. Aus diesem Grund kann auch mit Enantone die Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms und der mögliche therapeutische Wert einer Orchiektomie geprüft werden. Gegebenenfalls kann die Orchiektomie durch die dreimonatliche Gabe von Enantone ersetzt werden. In den pivotalen Zulassungsstudien verblieben nach 6- bis 12-monatiger Therapie mit Enantone die medianen Testosteronspiegel der Patienten zu 97 - 100% im Kastrationsbereich. Dabei wurden für den Beobachtungszeitraum (Monat 1-12) mediane Testosteron-Serumspiegel von 12-15 ng/dl erreicht. 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. Eine Kombination aus Strahlentherapie mit einer Langzeit-Androgenentzugstherapie über 3 Jahre erhielten 133 Patienten und eine alleinige dreijährige 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 T1b, T1c, T2a oder T2b 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 T2b umfasste in der Gruppe mit Kurzzeit-Androgenentzugstherapie über 4 Monate, zwei Monate vor und zwei 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 fünf 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 bis T4 Tumoren, die eine Strahlentherapie erhalten, beträgt 2 bis 3 Jahre.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) Kombination mit Enzalutamid (ARCHES-Studie)

In die ARCHES-Studie wurden 1150 Patienten mit mHSPC eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden, um eine Behandlung mit Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie oder Placebo plus Androgenentzugstherapie (Androgenentzugstherapie war definiert als LHRH-Analoga oder bilaterale Orchiektomie) zu erhalten. Die Patienten erhielten 160 mg Enzalutamid einmal täglich (N = 574) oder Placebo (N = 576).

Das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS), basierend auf einer unabhängigen zentralen Bewertung, war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten objektiven Nachweis einer radiologischen Krankheitsprogression oder bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zu 24 Wochen nach Absetzen der Studienmedikation), je nachdem, was zuerst eintrat. Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos eines rPFS-Ereignisses um 61 % [HR = 0,39 (95 %-KI: 0,30; 0,50); p < 0,0001]. Übereinstimmende rPFS-Ergebnisse wurden beobachtet bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumormasse und Patienten mit oder ohne vorherige Chemotherapie mit Docetaxel.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten, die im Rahmen der ARCHES-Studie entweder mit Enzalutamid oder Placebo behandelt wurden (*Intent-to-Treat-Analyse*)

	Enzalutamid plus Androgenentzugstherapie (N = 574)	Placebo plus Androgenentzugstherapie (N = 576)
Radiologisch progressionsfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Median, Monate (95 %-KI) ¹	nicht erreicht	19,0 (16,6; 22,2)
Hazard Ratio (95 %-KI) ²	0,39 (0,30; 0,50)	
p-Wert ²	p < 0,0001	

¹. Berechnet unter Verwendung der Methode nach Brookmeyer und Crowley.

². Stratifiziert nach Tumorlast (niedrig oder hoch) und vorheriger Anwendung von Docetaxel (ja oder nein).

Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Wirksamkeitsergebnisse waren unter anderem die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, die Rate nicht nachweisbarer PSA-Werte (Rückgang auf < 0,2 µg/l) und die objektive Ansprechrate (RECIST 1.1 laut unabhängiger Bewertung). Für all diese sekundären Endpunkte wurden statistisch signifikante Verbesserungen für mit Enzalutamid behandelte Patienten im Vergleich zu Placebo gezeigt.

Ein weiterer wichtiger in der Studie beurteilter sekundärer Wirksamkeitsergebnisse war das Gesamtüberleben. Bei der zuvor geplanten abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens, die nach 356 beobachteten Todesfällen durchgeführt wurde, zeigte sich eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos um 34 % in der Gruppe, die zur Behandlung mit Enzalutamid randomisiert worden war, im Vergleich zu der Gruppe, die zur Behandlung mit Placebo randomisiert worden war [HR = 0,66, (95 %-KI: 0,53; 0,81), p < 0,0001]. Die mediane Zeit für das Gesamtüberleben wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die geschätzte mediane Nachbeobachtungszeit für alle Patienten betrug 44,6 Monate.

Kombination mit Apalutamid (TITAN-Studie)

Die TITAN-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische klinische Studie, in der 1 052 mH-SPC-Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden. Sie erhielten entweder einmal täglich 240 mg Apalutamid oral (n = 525) oder einmal täglich Placebo (n = 527). Alle Patienten mussten mindestens eine Knochenmetastase in der Technetium ^{99m} Skelettszintigraphie aufweisen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn nur isolierte Lymphknoten- oder Viszeralmetastasen (z. B. Leber oder Lunge) vorlagen. Alle Patienten in der TITAN-Studie erhielten begleitend ein GnRH-Analogon oder hatten sich zuvor einer bilateralen Orchiektomie unterzogen. Etwa 11 % der Patienten erhielten zuvor eine Behandlung mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen, letzte Dosis ≤ 2 Monate vor Randomisierung und anhaltendes Ansprechen). Die co-primären Wirksamkeitsergebnisse der Studie waren das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und das radiografisch progressionsfreie Überleben (*radiographic progression-free survival*, rPFS). Die Ergebnisse für die Wirksamkeit in der TITAN-Studie sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Wirksamkeit für die Intent-to-treat mHSPC-Population (TITAN-Studie)

Endpunkt	Apalutamid n = 525	Placebo n = 527
Primäres Gesamtüberleben^a		
Todesfälle (%)	83 (16 %)	117 (22 %)
Median, Monate (95 % KI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard Ratio (95 % KI) ^b	0,671 (0,507; 0,890)	
p-Wert ^c	0,0053	
Aktualisiertes Gesamtüberleben^d		
Todesfälle (%)	170 (32%)	235 (45%)
Median, Monate (95 % KI)	NE (NE, NE)	52 (42, NE)
Hazard Ratio (95 % KI) ^b	0,651 (0,534; 0,793)	
p-Wert ^{c,e}	<0,0001	
Radiografisches progressionsfreies Überleben		
Radiografische Progression der Erkrankung oder Tod (%)	134 (26 %)	231 (44 %)
Median, Monate (95 % KI)	NE (NE, NE)	22,08 (18,46; 32,92)
Hazard Ratio (95 % KI) ^b	0,484 (0,391; 0,600)	
p-Wert ^c	< 0,0001	

^a Dies basiert auf der vorab festgelegten Zwischenanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten.

^b Die Hazard-Ratio geht auf ein *stratified proportional hazards model* zurück. Eine Hazard Ratio < 1 favorisiert die aktive Behandlung.

^c p-Wert berechnet mit einem Log-Rank-Test stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 vs. > 7), Region (Nordamerika/EU vs. andere Länder) und vorheriger Anwendung von Docetaxel (Ja vs. Nein).

^d Mediane Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten.

^e Dieser p-Wert ist nominal und wird nicht für formale statistische Tests verwendet.

NE = Nicht erreicht

Eine konsistente Verbesserung des rPFS wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast (*high- or low-volume disease*), Metastasierungsstadium bei der Diagnose (M0 oder M1), vorheriger Anwendung von Docetaxel (Ja vs. Nein), Alter (< 65, ≥ 65 oder ≥ 75 Jahre), PSA-Wert bei Baseline oberhalb des Medians (Ja oder Nein) und Anzahl der Knochenmetastasen (≤ 10 oder > 10).

Eine konsistente Verbesserung des OS wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich bei Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast (*high- or low-volume disease*), Metastasierungsstadium bei der Diagnose (M0 oder M1) und Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 vs. > 7).

Kombination mit Darolutamid und Docetaxel (ARASENS-Studie)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel wurden in einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (ARASENS) bei Patienten mit mHSPC beurteilt. Insgesamt wurden 1306 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten oral zweimal täglich entweder 600 mg Darolutamid (n = 651) oder passendes Placebo (n = 655), zusammen mit 75 mg/m² Docetaxel für 6 Zyklen. Die Behandlung mit Darolutamid oder Placebo wurde fortgeführt bis eines der folgenden Ereignisse eintrat: symptomatische progrediente Erkrankung, Änderung der anti-neoplastischen Therapie, nicht akzeptable toxische Wirkung, Tod oder Absetzen der Behandlung.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS).

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse aus der ARASENS-Studie

Wirksamkeitsparameter	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen		Median (Monate) (95 % KI)		Hazard Ratio ^b (95 % Konfidenz-Intervall [KI]) p-Wert (einseitig) ^c
	Darolutamid + Docetaxel (N = 651)	Placebo + Docetaxel (N = 654) ^a	Darolutamid + Docetaxel (N = 651)	Placebo + Docetaxel (N = 654) ^a	
Gesamtüberleben ^d	229 (35,2 %)	304 (46,5 %)	NE (NE; NE)	48,9 (44,4; NE)	0,675 (0,568; 0,801) < 0,0001

^a Ein Patient im Placeboarm wurde von allen Analysen ausgeschlossen

^b Hazard Ratio < 1 zugunsten Darolutamid

^c Basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test

^d Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stimmten über alle Patientensubgruppen hinweg überein, einschließlich Ausmaß der Erkrankung und Konzentration der alkalischen Phosphatase

NE: nicht erreicht

Die folgenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Patienten im Darolutamid+Docetaxel-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo+Docetaxel-Arm: Zeit bis zum Auftreten eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (medianes NE vs. 19,1 Monate; HR = 0,357, p < 0,0001); Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett ereignis (medianes NE vs. NE Monate; HR = 0,712, p = 0,0081); Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Chemotherapie (medianes NE vs. 25,3 Monate; HR = 0,388, p < 0,0001); Zeit bis zur Schmerzprogression (medianes NE vs. 27,5 Monate; HR = 0,792, p = 0,0058); symptomatische skelett ereignisfreie Überlebenszeit (Median 51,2 vs. 39,7 Monate; HR = 0,609, p < 0,0001).

Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Studie 3011)

In die Studie 3011 wurden Patienten eingeschlossen, die maximal 3 Monate vor Randomisierung neu mit mHSPC diagnostiziert wurden und Hochrisiko-Prognosefaktoren aufwiesen. Hochrisiko-Prognose war definiert als Vorliegen von mindestens 2 der folgenden 3 Risikofaktoren: (1) Gleason-Score von ≥ 8 ; (2) Vorliegen von mindestens 3 Läsionen in der Knochenszintigraphie; (3) Vorliegen von messbaren viszerale Metastasen (ausgeschlossen Lymphknotenbefall). Im aktiven Arm wurde Abirateronacetat in einer Dosierung von 1000 mg täglich in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison 5 mg einmal täglich zusätzlich zur ADT (LHRH-Agonist oder Orchiektomie) gegeben.

Letztere entsprach der Standardbehandlung. Patienten im Kontroll-Arm erhielten ADT und Placebo für sowohl Abirateronacetat als auch Prednison. Das mediane Alter der in Studie 3011 (n = 1199) eingeschlossenen Patienten betrug 67 Jahre.

Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte waren Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und radiographisch progressionsfreies Überleben (*radiographic progression free survival*, rPFS). Neben den co-primären Endpunkten wurde auch der Nutzen anhand folgender Faktoren beurteilt: Zeit bis zum nächsten skelettalen Ereignis (*skeletal-related event*, SRE), Zeit bis zur Folgetherapie des Prostatakarzinoms, Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression und Zeit bis zur PSA-Progression.

Radiographisch progressionsfreies Überleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer radiographischen Progression oder zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Es wurde ein signifikanter Unterschied im rPFS zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Radiographisch progressionsfreies Überleben – Stratifizierte Analyse, Intent-To-Treat-Population (Studie PCR3011)

	AA-P	Placebo
Randomisierte Patienten	597	602
Ereignis	239 (40,0 %)	354 (58,8 %)
Zensiert	358 (60,0 %)	248 (41,2 %)
Zeit bis Ereignis (in Monaten)		
Median (95 % KI)	33,02 (29,57, NE)	14,78 (14,69, 18,27)
Bereich	(0,0+, 41,0+)	(0,0-, 40,6+)
p-Wert ^a	< 0,0001	
Hazard Ratio (95 % KI) ^b	0,466 (0,394, 0,550)	

Hinweis: + = zensierte Beobachtung, NE (not estimable) = nicht auswertbar. Die radiographische Progression und der Tod sind in der Definition des rPFS-Ereignisses berücksichtigt. AA-P = Patienten, die Abirateronacetat und Prednison erhielten.

^a p-Wert stammt aus einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach ECOG-PS-Score (0/1 oder 2) und viszerale Läsionen (nicht vorhanden oder vorhanden).

^b Hazard Ratio geht auf ein *stratified proportional hazards model* zurück. Hazard Ratio < 1 favorisiert AA-P.

Im Vergleich zu Placebo plus ADT war eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) zugunsten von AA-P plus ADT mit einer 34%igen Reduktion des Risikos zu versterben zu beobachten (HR = 0,66; 95 % KI: 0,56; 0,78; p < 0,0001), (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Gesamtüberleben der Patienten, die entweder mit Abirateron oder mit Placebos in Studie PCR3011 behandelt wurden (Intent-to-Treat Analyse)

Gesamtüberleben	Abirateron mit Prednison (N = 597)	Placebos (N = 602)
Todesfälle (%)	(46 %)	343 (57 %)
Medianes Überleben (Monate)	53,3	36,5
(95 % KI)	(48,2; NE)	(33,5; 40,0)
Hazard-Ratio (95 % KI) ¹	0,66 (0,56; 0,78)	

NE = nicht auswertbar

¹ Das Hazard-Ratio geht auf ein *stratified proportional hazards model* zurück. Ein Hazard-Ratio < 1 favorisiert Abirateron mit Prednison

Kombination mit Docetaxel (STAMPEDE- und CHAARTED-Studie)

STAMPEDE-Studie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel mit gleichzeitiger Anwendung des Behandlungsstandards (Androgendeprivationstherapie) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem hormonsensitivem Hochrisiko-Prostatakarzinom oder mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom wurden in einer randomisierten, multizentrischen, multi-Arm multi-Stage (MAMS) Studie mit einem Phase-II/III-Studiendesign (STAMPEDE – MRC PR08) untersucht. Insgesamt wurden 1776 männliche Patienten in die folgenden Behandlungsarme randomisiert:

- Behandlungsstandard + Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen über 6 Zyklen,
- Behandlungsstandard allein.

Zur Anwendung von Docetaxel wurden kontinuierlich 5 mg Prednison oder Prednisolon zweimal täglich als Begleitmedikation verabreicht. Von den 1776 randomisierten Patienten hatten 1086 (61 %) eine metastasierte Erkrankung, von denen 362 Patienten auf Docetaxel in Kombination mit Behandlungsstandard randomisiert wurden und 724 Patienten den Behandlungsstandard allein erhielten.

Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom war das mediane Gesamtüberleben in der Docetaxel-Gruppe signifikant länger im Vergleich zu der Gruppe, die nur den Behandlungsstandard erhielt. Durch das Hinzufügen von Docetaxel zum Behandlungsstandard verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben um 19 Monate (HR = 0,76; 95 % KI = 0,62 – 0,92; p = 0,005).

Die Wirksamkeitsergebnisse aus dem Docetaxel-Behandlungsarm gegenüber dem Kontrollarm für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 9: Wirksamkeit von Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und dem Behandlungsstandard bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (STAMPEDE)

Endpunkt	Docetaxel + Behandlungsstandard	Behandlungsstandard allein
Anzahl der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom	362	724
Medianes Gesamtüberleben (Monate)	62	43
95 % KI	51 - 73	40 - 48
Adjustierte Hazard Ratio	0,76	
95 % KI	(0,62 - 0,92)	
p-Wert ^a	0,005	
Überleben ohne Therapieversagen ^b	0,4	12
Median (Monate)		
95 % KI	16,8 - 25,2	9,6 - 12
Adjustierte Hazard Ratio	0,66	
95 % KI	(0,57 - 0,76)	
p-Wert ^a	<0,001	

^a p-Wert berechnet aus dem Likelihood-Quotienten-Test und adjustiert für alle Stratifikationsfaktoren (außer Zentrum und geplante Hormontherapie) und stratifiziert nach Studienphase^b Überleben ohne Therapieversagen (*Failure-free survival*): Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten mindestens eines Ereignisses aus: biochemisches Versagen (definiert als ein PSA-Anstieg von 50 % über dem 24-wöchigen Nadir-Wert und über 4 ng/ml sowie einer Bestätigung durch Retest oder Behandlung); Progression entweder lokal, in den Lymphknoten oder durch Fernmetastasen; skelettbezogenes Ereignis oder Tod durch Prostatakarzinom.**CHAARTED-Studie**

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Docetaxel zu Beginn einer Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom wurden in einer randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie (CHAARTED) untersucht.

Insgesamt wurden 790 männliche Patienten in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert.

- ADT + Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen über 6 Zyklen mit Beginn der ADT
- ADT allein

Das mediane Gesamtüberleben in der Docetaxel-Gruppe war signifikant länger als in der Gruppe mit ADT allein. Durch das Hinzufügen von Docetaxel zur Androgendeprivationstherapie verlängerte sich das mediane Gesamtüberleben um 13,6 Monate (HR = 0,61, 95 % KI = 0,47 – 0,80, p = 0,0003).

Die Wirksamkeitsergebnisse aus dem Docetaxel-Behandlungsarm gegenüber dem Kontrollarm sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Enantone 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel (entspricht Trenantone 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel)

Tabelle 10: Wirksamkeit von Docetaxel und ADT bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (CHAARTED)

Endpunkt	Docetaxel + ADT	ADT allein
Anzahl an Patienten	397	393
Medianes Gesamtüberleben (Monate) aller Patienten	57,6	44,0
95 % KI	49,1 - 72,8	34,4 - 49,1
Adjustierte Hazard Ratio	0,61	-
95 % KI	(0,47 - 0,08)	-
p-Wert ^a	0,0003	-
Progressionsfreies Überleben Median (Monate)	19,8	11,6
95 % KI	16,7 - 22,8	11,8 - 14,3
Adjustierte Hazard Ratio	0,60	-
95 % KI	0,51 - 0,72	-
p-Wert ^a	<0,0001	-
PSA-Ansprechen** nach 6 Monaten - n (%)	127 (32,0)	77 (19,6)
p-Wert ^{a*}	<0,0001	-
PSA-Ansprechen** nach 12 Monaten - n (%)	110 (27,7)	66 (16,8)
p-Wert ^{a*}	<0,0001	-
Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom ^b		
Median (Monate)	20,2	11,7
95% KI	(17,2 - 23,6)	(10,8 - 14,7)
Adjustierte Hazard Ratio	0,61	-
95 % KI	(0,51 - 0,72)	-
p-Wert ^{a*}	<0,0001	-
Zeit bis zur klinischen Progression ^c		
Median (Monate)	33,0	19,8
95 % KI	(27,3 - 41,2)	(17,9 - 22,8)
Adjustierte hazard Ratio	0,61	-
95 % KI	(0,50 - 0,75)	-
p-Wert ^{a*}	<0,0001	-

^a Zeit bis Event-Variablen: Stratifizierter Log-Rank-Test

Ansprechraten-Variablen: Exakter Fisher-Test

* p-Wert für beschreibende Zwecke

** PSA-Ansprechen: Prostataspezifisches Antigen-Ansprechen: PSA-Wert < 0,2 ng/ml, gemessen an 2 aufeinanderfolgenden Messungen, die mind. 4 Wochen auseinander liegen.

^b Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom = Zeit von der Randomisierung bis zur PSA-Progression oder klinischen Progression (d. h. zunehmende symptomatische Knochenmetastasen, Progression gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) Kriterien oder klinische Verschlechterung aufgrund der Krebserkrankung gemäß Prüferbeurteilung), je nachdem, was zuerst auftritt.

^c Zeit bis zur klinischen Progression = Zeit von der Randomisierung bis zur klinischen Progression (d. h. zunehmende symptomatische Knochenmetastasen, Progression gemäß RECIST-Kriterien oder klinische Verschlechterung aufgrund der Krebserkrankung gemäß Prüferbeurteilung).

Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)

Kombination mit Enzalutamid (PROSPER-Studie)

Die PROSPER-Studie schloss 1401 Patienten mit asymptomatischem, nicht metastasiertem Hochrisiko-CRPC ein, die ihre Androgenentzugstherapie (definiert als LHRH Analogon oder vorangegangene bilaterale Orchiektomie) fortsetzten. Die Patienten mussten eine Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (*Prostate Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) von ≤ 10 Monate, einen PSA-Wert von ≥ 2 ng/ml und die Bestätigung einer nicht metastasierten Erkrankung mittels einer verblindeten unabhängigen zentralen Bewertung aufweisen.

Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Enzalutamid in einer Dosis von 160 mg einmal täglich (N = 933) oder Placebo (N = 468). Die Patienten wurden nach der PSADT (< 6 Monate oder ≥ 6 Monate) und der Anwendung von gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimitteln (ja oder nein) stratifiziert.

Das metastasenfremde Überleben (MFS) war der primäre Endpunkt, definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zu radiologischer Progression oder Tod innerhalb von 112 Tagen nach Absetzen der Behandlung ohne Nachweis einer radiologischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat.

Wichtigste in der Studie beurteilte sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie (TTA) und Gesamtüberleben (OS).

Weitere sekundäre Endpunkte waren Zeit bis zur Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie und Chemotherapie-freies Überleben.

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos von radiologischer Progression oder Tod um 71 % [HR = 0,29 (95 %-KI: 0,24; 0,35), $p < 0,0001$]. Das mediane MFS betrug 36,6 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 14,7 Monate (95 %-KI: 14,2; 15,0) im Placebo-Arm (siehe Tabelle 11).

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des relativen Risikos einer PSA-Progression um 93 % [HR = 0,07 (95 %-KI: 0,05; 0,08), $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 37,2 Monate (95 %-KI: 33,1; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 3,9 Monate (95 %-KI: 3,8; 4,0) im Placebo-Arm.

Enzalutamid zeigte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie [HR = 0,21 (95 %-KI: 0,17; 0,26), $p < 0,0001$]. Die mediane Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie betrug 39,6 Monate (95 %-KI: 37,7; nicht erreicht) im Enzalutamid-Arm versus 17,7 Monate (95 %-KI: 16,2; 19,7) im Placebo-Arm.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der PROSPER-Studie (Intent-to-Treat-Analyse)

	Enzalutamid (N = 933)	Placebo (N = 468)
Primärer Endpunkt		
Metastasenfreies Überleben		
Anzahl Ereignisse (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Median, Monate (95 %-KI) [†]	36,6 (33,1; nicht erreicht)	14,7 (14,2; 15,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) [‡]	0,29 (0,24; 0,35)	
p-Wert [§]	p < 0,0001	
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitseindpunkte		
Gesamtüberleben[¶]		
Anzahl Ereignisse (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Median, Monate (95 %-KI) [†]	67,0 (64,0; nicht erreicht)	56,3 (54,4; 63,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) [‡]	0,734 (0,608; 0,885)	
p-Wert [§]	p = 0,0011	
Zeit bis zur PSA-Progression		
Anzahl Ereignisse (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Median, Monate (95 %-KI) [†]	37,2 (33,1; nicht erreicht)	3,9 (3,8; 4,0)
Hazard Ratio (95 %-KI) [‡]	0,07 (0,05; 0,08)	
p-Wert [§]	p < 0,0001	
Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie		
Anzahl Ereignisse (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Median, Monate (95 %-KI) [†]	39,6 (37,7; nicht erreicht)	17,7 (16,2; 19,7)
Hazard Ratio (95 %-KI) [‡]	0,21 (0,17; 0,26)	
p-Wert [§]	p < 0,0001	

¹ Auf Basis von Kaplan-Meier-Schätzungen.

² Die HR basiert auf einem Cox-Regressionsmodell (mit Behandlung als einziger Kovariate), stratifiziert nach PSA-Verdopplungszeit und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels. HR ist relativ zu Placebo mit < 1 zugunsten von Enzalutamid.

³ Der p-Wert basiert auf einem nach PSA Verdopplungszeit (< 6 Monate, ≥ 6 Monate) und vorangegangener oder aktueller Anwendung eines gezielt in den Knochen wirkenden Arzneimittels (ja, nein) stratifizierten Log-Rank-Tests.

⁴ Basierend auf einer zuvor geplanten Zwischenauswertung mit Datenstichtag 15. Oktober 2019.

Kombination mit Apalutamid (SPARTAN-Studie)

Insgesamt 1207 Studienteilnehmer mit nmCRPC wurden 2:1 randomisiert und erhielten in einer multizentrischen, doppelblinden klinischen Studie (Studie ARN-509-003) entweder Apalutamid oral in einer Dosis von 240 mg einmal täglich in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) (medikamentöse Kastration oder vorherige chirurgische Kastration) oder Placebo mit ADT.

Die eingeschlossenen Patienten hatten eine Verdopplungszeit des Prostataspezifischen Antigens (PSADT) von ≤ 10 Monaten. Daher wurde bei ihnen ein hohes Risiko für eine unmittelbar drohende Metastasierung und Tod aufgrund von Prostatakrebs angenommen. Alle nicht chirurgisch kastrierten Studienteilnehmer erhielten während der Studie durchgängig eine fortlaufende ADT. Die PSA-Ergebnisse waren verblindet und wurden nicht als Grund für einen Behandlungsabbruch verwendet.

Primärer Endpunkt war metastasenfreies Überleben (metastasis-free survival, MFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Nachweises von BICR-bestätigten Fernmetastasen in Knochen oder Weichteilen oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Behandlung mit Apalutamid verbesserte das metastasenfreie Überleben signifikant.

Apalutamid verminderte das relative Risiko für Fernmetastasen oder Tod im Vergleich zu Placebo um 70 % (HR = 0,30; 95 %-KI: 0,24; 0,36; p < 0,0001). Das mediane MFS betrug 41 Monate unter Apalutamid und 16 Monate unter Placebo.

Unter Apalutamid wurde eine konsistente Verbesserung des MFS für alle vordefinierten Subgruppen beobachtet, wie Alter, ethnische Zugehörigkeit, Region, Lymphknotenstatus, Anzahl der früheren Hormontherapien, PSA-Wert bei Baseline, PSA-Verdopplungszeit, ECOG-Status bei Baseline und Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen.

Unter Berücksichtigung aller Daten zeigten die mit Apalutamid und ADT behandelten Studienteilnehmer gegenüber den allein mit ADT behandelten eine signifikante Verbesserung bei den folgenden sekundären Endpunkten: Zeit bis zur Metastasierung (HR = 0,28; 95 %-KI: 0,23; 0,34; p < 0,0001); progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) (HR = 0,30; 95 %-KI: 0,25; 0,36; p < 0,0001); Zeit bis zur symptomatischen Progression (HR = 0,57; 95 %-KI: 0,44; 0,73; p < 0,0001); Gesamtüberleben (overall survival, OS) (HR = 0,78; 95 %-KI: 0,64; 0,96; p = 0,0161) und Zeit bis zur Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie (HR = 0,63; 95 %-KI: 0,49; 0,81; p = 0,0002).

Bei einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 52,0 Monaten zeigten die Ergebnisse, dass die Behandlung mit Apalutamid das Risiko zu versterben im Vergleich zu Placebo signifikant um 22 % reduzierte (HR = 0,784; 95 %-KI: 0,643; 0,956; 2-seitiges p = 0,0161). Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 73,9 Monate im Apalutamid-Arm und 59,9 Monate im Placebo-Arm. Das vorab festgelegte Signifikanzniveau (p ≤ 0,046) wurde überschritten und statistische Signifikanz erreicht.

Diese Verbesserung zeigte sich, obwohl 19 % der Patienten im Placebo-Arm Apalutamid als Folgetherapie erhielten.

Die Behandlung mit Apalutamid reduzierte das Risiko für die Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie signifikant um 37 % im Vergleich zu Placebo (HR = 0,629; 95 %-KI: 0,489; 0,808; p = 0,0002) und zeigte damit eine statistisch signifikante Verbesserung für Apalutamid im Vergleich zu Placebo. Die mediane Zeit bis zur Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie wurde für beide Behandlungsarme nicht erreicht.

Das PFS-2, definiert als die Zeit bis zum Tod oder Fortschreiten der Erkrankung durch PSA, radiographische oder symptomatische Progression unter oder nach der ersten Folgetherapie war bei mit Apalutamid behandelten Studienteilnehmern im Vergleich zu den mit Placebo Behandelten länger.

Die Ergebnisse zeigten eine 44%ige Reduktion des PFS-2-Risikos unter Apalutamid im Vergleich zu Placebo (HR = 0,565, 95 %-KI: 0,471, 0,677; $p < 0,0001$).

Kombination mit Darolutamid (ARAMIS-Studie)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie (ARAMIS) bei Patienten mit nichtmetastasiertem (beurteilt mittels konventioneller CT-, Knochen- oder MRT-Aufnahmen) kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einer Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (PSADT) von ≤ 10 Monaten beurteilt. Alle Patienten erhielten begleitend ein Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon oder hatten sich zuvor einer bilateralen Orchiektomie unterzogen.

Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn während der Androgendeprivationstherapie nach dem Nadir in mindestens 1-wöchigen Abständen drei ansteigende Werte für das Prostataspezifische Antigen (PSA) festgestellt wurden, der PSA-Spiegel beim Screening ≥ 2 ng/ml und der Kastrationsspiegel für Testosteron im Serum $< 1,7$ nmol/l betrug.

Insgesamt erhielten 1509 Patienten, randomisiert im Verhältnis 2:1, entweder zweimal täglich 600 mg Darolutamid oral ($n = 955$) oder Placebo ($n = 554$). Patienten mit Beckenlymphknoten von < 2 cm Größe in der kurzen Achse unterhalb der Aortenbifurkation konnten in die Studie aufgenommen werden. Das Vorliegen oder Fehlen von Metastasen wurde durch eine unabhängige zentrale radiologische Beurteilung festgestellt. Eingeschlossen in diese Analysen waren 89 Patienten, bei denen retrospektiv Metastasen zu Studienbeginn identifiziert wurden. Die Randomisierung war nach PSADT (≤ 6 Monate oder > 6 Monate) und Anwendung einer zielgerichteten Therapie gegen Osteoklasten bei Studieneintritt (ja oder nein) stratifiziert.

Die Behandlung mit Darolutamid führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung des MFS (siehe Tabelle 12). Die Ergebnisse zu MFS stimmten über alle Subgruppen der Patienten hinweg überein, unabhängig von PSADT, vorheriger Anwendung von Osteoprotektiva oder lokoregionärer Erkrankung. Weitere Subgruppen mit einheitlichen MFS-Ergebnissen waren PSA-Ausgangswert, Gleason-Score bei Diagnose, Alter, geographische Region, ECOG-PS-Ausgangswert, ethnische Zugehörigkeit und Anzahl vorheriger Hormontherapien.

Tabelle 12: Wirksamkeitsergebnisse aus der ARAMIS-Studie

Wirksamkeitsparameter	Anzahl (%) der Patienten mit Ereignissen		Median (Monate) (95 % KI)		Hazard Ratio ^a (95 % Konfidenzintervall [KI]) p-Wert (zweiseitig)
	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	Darolutamid (N = 955)	Placebo ^a (N = 554)	
Metastatenfreies Überleben ^c	221 (23,1 %)	216 (39,0 %)	40,4 (34,3; NE)	18,4 (15,5; 22,3)	0,413 (0,341; 0,500) $< 0,000001$
Gesamtüberleben	148 (15,5 %)	106 (19,1 %)	NE (56,1; NE)	NE (46,9; NE)	0,685 (0,533; 0,881) 0,003048
Zeit bis zur Schmerzprogression ^{c,d}	251 (26,3 %)	178 (32,1 %)	40,3 (33,2; 41,2)	25,4 (19,1; 29,6)	0,647 (0,533; 0,785) 0,000008
Zeit bis zum Einleiten einer ersten zytotoxischen Chemotherapie	127 (13,3 %)	98 (17,7 %)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	0,579 (0,444; 0,755) 0,000044
Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelettereignis	29 (3,0 %)	28 (5,1 %)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)	0,484 (0,287; 0,815) 0,005294

^a Einschließlich 170 Patienten, die zu open-label Darolutamid gewechselt sind

^b Hazard Ratio < 1 zugunsten Darolutamid

^c Für MFS und Zeit bis zur Schmerzprogression wird die zum Zeitpunkt des primären Abschlusses durchgeführte Analyse als die finale Analyse betrachtet.

^d Von den Patienten berichtete Ergebnisse gemäß dem Fragebogen Brief Pain Inventory-Short Form.

NE: Nicht erreicht

Die Behandlung mit Darolutamid führte zu einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS; Median 36,8 vs. 14,8 Monate; HR = 0,380; nominaler p-Wert $< 0,000001$) und einer längeren Zeit bis zur PSA-Progression (Median 29,5 Monate vs. 7,2 Monate; HR = 0,164; nominaler p-Wert $< 0,000001$). Über alle Überlebensparameter (MFS, OS und PFS) hinweg wurde eine konsistente Wirkung beobachtet. Patienten, die in der ARAMIS-Studie (Doppelblindzeit) Darolutamid erhielten, zeigten eine signifikant höhere bestätigte PSA-Ansprechraten (definiert als Reduktion um ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert) als Patienten, die Placebo erhielten: 84,0 % vs. 7,9 % (Differenz = 76,1 %; $p < 0,000001$) (nominaler p-Wert, nur zur Information).

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

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), PARP-Inhibitoren (z. B. Olaparib), oder Strahlentherapeutika (z. B. Radium-223, ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-617) zusätzlich zu GnRH-Agonisten, wie Leuporelinacetat gezeigt werden.

Bei Frauen

Durch die Desensibilisierung („Down-Regulation“) der GnRH-Rezeptoren der Hypophyse kommt es bei Frauen nach zwei bis drei Wochen zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit gleichzeitigem Abfall des Östradiol (E_2)-Spiegels auf Werte, die nach einer Ovariectomie oder in der Postmenopause erreicht werden, und zu einem Ausbleiben der Regelblutung.

Östrogene wirken stimulierend auf das Wachstum hormonabhängiger Mammakarzinome. Aufgrund der Suppression der Östradiolbildung und Absenkung der E_2 -Spiegel in den postmenopausalen Bereich eignen sich GnRH-Analoga zur Therapie des Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen, wenn eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Durch den Abfall der Östrogenwerte in den menopausalen Bereich, kommt es zu einer Unterdrückung der Eierstockfunktion und Menstruation. Dieser Wirkmechanismus bleibt während der Applikation bestehen und geht nach Beendigung der Behandlung wieder zurück.

Kinder und Jugendliche

Es kommt zu einer reversiblen Suppression der hypophysären Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall der Estradiol (E_2)- bzw. Testosteronspiegel auf Werte in den präpubertären Bereich. Dieser Wirkmechanismus bleibt während der Applikation bestehen und geht nach Beendigung der Behandlung wieder zurück. Bei Patientinnen, die bereits vor Therapiebeginn postmenarcheal sind, kommt es nach Behandlungsbeginn zu einer Entzugsblutung, und im weiteren Verlauf der Therapie sistieren die Blutungen.

Es lassen sich die folgenden therapeutischen Wirkungen zeigen:

- Suppression der basalen und stimulierten Gonadotropinspiegel auf präpubertäres Niveau.
- Suppression erhöhter Sexualhormonspiegel auf präpubertäres Niveau, prämatüre Menstruationen werden gestoppt.
- Stopp oder Verminderung der somatischen Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadien).
- Angleichung/Normalisierung des Verhältnisses von tatsächlichem Alter zu Knochenalter.
- Prävention einer beschleunigten Zunahme des Knochenalters.
- Abnahme bis zur Normalisierung der pathologisch erhöhten Wachstums-Geschwindigkeit.
- Zunahme der finalen Körpergröße.

Das Ergebnis der Behandlung ist eine Unterdrückung der pathologisch vorzeitig aktivierten Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse entsprechend einer altersgemäßen pubertären Entwicklung.

Klinische Wirksamkeit

In einer klinischen Langzeitstudie an Kindern, die mit Leuporelinacetat in Dosen bis zu 15 mg pro Monat über > 4 Jahre behandelt wurden, wurde bei Behandlungsende eine Wiederaufnahme der pubertären Entwicklung beobachtet. Follow-up Untersuchungen an 20 weiblichen Probanden zeigten bei 80 % eine normale Zyklustätigkeit im Erwachsenenalter und 12 Schwangerschaften in 7 von 20 Probanden einschließlich Mehrlingschwangerschaften bei 4 Probandinnen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Freisetzung

Der Wirkstoff Leuporelinacetat wird nach Injektion der Depotsuspension Enantone kontinuierlich aus dem Milchsäurepolymer über den Zeitraum von mindestens 13 Wochen freigesetzt. Das Polymer wird dabei wie chirurgisches Nahtmaterial resorbiert.

Männer

Resorption

Die Abbildung 1 zeigt die Leuporelinspiegel im Serum nach einmaliger s.c. Applikation von Enantone bei Prostatakrebspatienten. Innerhalb von ca. 3 Stunden werden Serumspiegel von 23 ng/ml erreicht. Nachweisbare Spiegel im Serum liegen mindestens 13 Wochen nach der Applikation vor. Die AUC nach Einmalapplikation von Enantone beträgt 41.12 ng/ml x Tage.

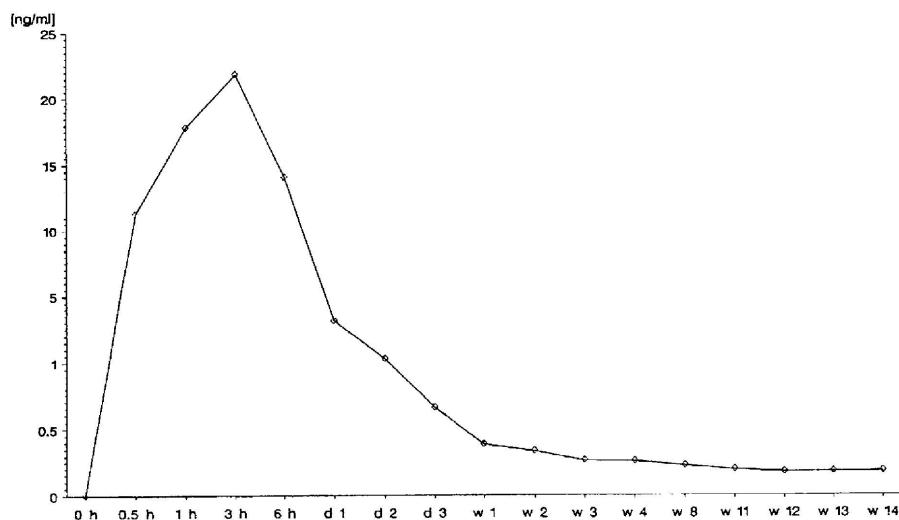


Abb.1: Leuporelinspiegel im Serum nach einmaliger Applikation von Enantone bei Männern

Verteilung und Elimination

Das Verteilungsvolumen von Leuporelin beträgt bei Männern 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min (bestimmt unter Anwendung von Enantone Monats-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.

Frauen

Resorption und Verteilung

Die Abbildung 2 zeigt die Leuporelinspiegel im Plasma nach einmaliger i.m. Applikation von Enantone bei gesunden Frauen. Innerhalb von 4 Stunden werden Serumspiegel von $36,3 \pm 6,8$ ng/ml gemessen. Leuporelin schien nach Beginn des stationären Bereichs in der dritten Woche nach der Dosierung mit konstanter Geschwindigkeit freigesetzt zu werden. Die mittleren Werte sanken dann allmählich in 12 Wochen auf fast unter die Nachweisgrenze (0,1 ng/ml). Die mittlere Leuporelinkonzentration von Woche 3 bis 12 betrug $0,23 \pm 0,09$ ng/ml. Die durchschnittliche wöchentliche AUC von Woche 3 bis 12 betrug 42 ± 16 ng·h/mL.

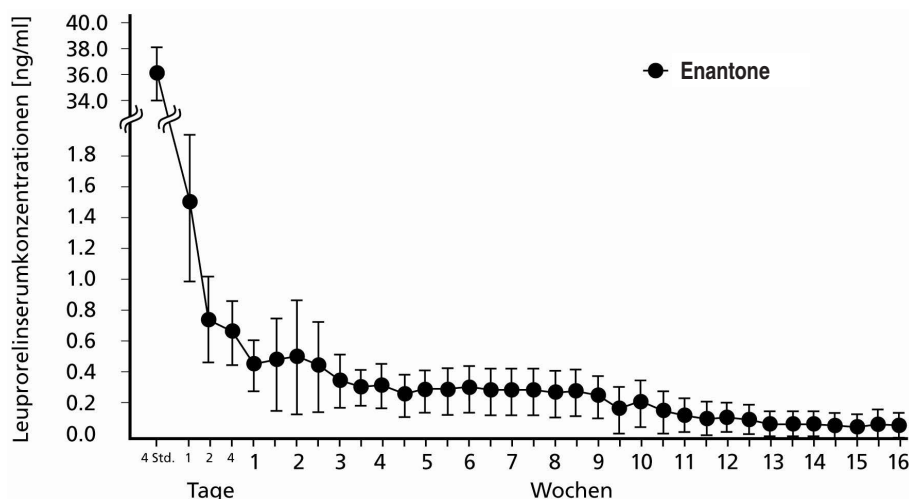


Abb. 2: Leuporelinserumkonzentrationen im Serum nach einmaliger Applikation von Enantone bei gesunden Frauen

Nach wiederholter s.c. Applikation von Enantone alle 12 Wochen lang für 6 Monate bei Frauen mit Brustkrebs und gleichzeitiger Anwendung von Tamoxifenrat 20 mg/Tag, stieg die Serumkonzentration von Leuporelin und seinem wichtigsten Metaboliten MI bis zu 12 Wochen nach der ersten Verabreichung an und erreichte einen Wert von ca. 0,2 ng/ml für 16 bis 24 Wochen nach der Verabreichung (Abbildung 3).

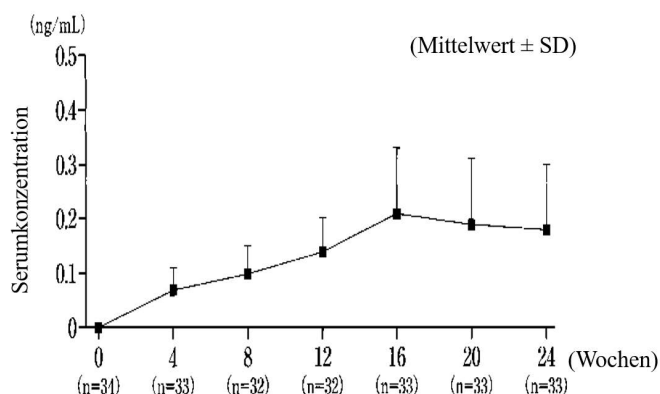


Abb. 3: Leuporelin- und Hauptmetabolit MI-Spiegel im Serum vom Brustkrebspatienten

Kinder und Jugendliche

Abbildung 4 zeigt den Leuporelinserumspiegel im Plasma während der ersten 6 Monate nach s.c. Applikation von Leuporelinacetat 3-Monats-Depot (2 Injektionen).

Mit Beginn der ersten Injektion steigt der Serumspiegel kontinuierlich an, erreicht den maximalen Wert bei 4 Monaten (294,79 pg/ml $\pm$ 105,42) und fällt bis nach 6 Monaten wieder leicht ab (229 pg/ml $\pm$ 103,33).

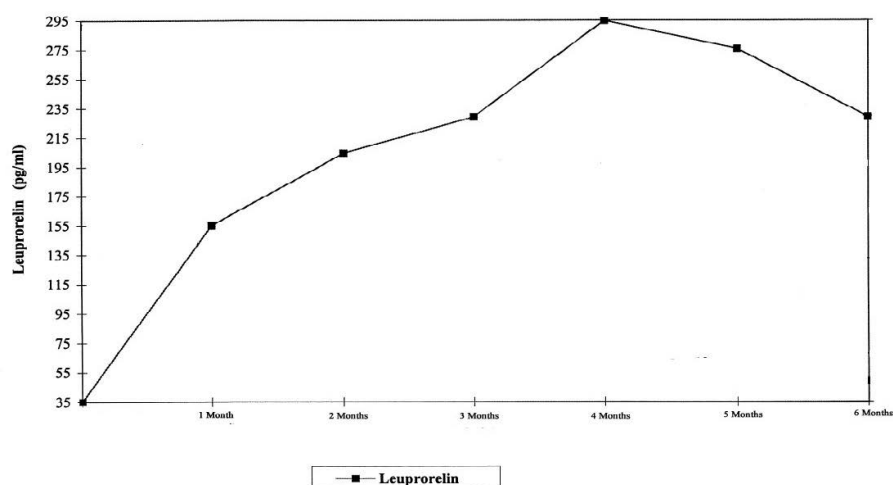


Abb. 4: Leuporelinserumspiegel im Serum während der ersten 6 Monate nach Applikation von Enantone bei Kindern und Jugendlichen mit CPP (2 s.c. Injektionen, n = 42-43).

Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit, berechnet durch Vergleich mit der AUC einer i.v. Gabe von 1 mg Leuporelinacetat, beträgt für Enantone 69,7 %.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion

Die Leuprorelin Spiegel von Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion lagen dabei im Bereich nieren- bzw. lebergesunder Patienten. Bei chronischer Niereninsuffizienz wurden teilweise höhere Leuprorelinserumspiegel gemessen. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten sich keine Auswirkungen auf den Leuprorelinserumspiegel.

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 aufgrund der endokrinologischen 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 gutartigen Hypophysenhyperplasien und gutartigen Hypophysenadenomen. Diese Befunde traten nach täglicher subkutaner Applikation bei Dosierungen von 0,6 bis 4 mg bei der Ratte während 24 Monaten auf. Diese Ergebnisse sind auf den endokrinen Effekt von Leuprorelin 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 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 mit Leuprorelinacetat bei Nagetieren und nichtmenschlichen Primaten bis zu einem Jahr zeigten atrophische Veränderungen in den Geschlechtsorganen.

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 Fertilität 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.

Embryofetale Studien an Ratten und Kaninchen zeigten eine erhöhte fetale Sterblichkeit und eine Abnahme der fetalen Gewichte, die auf die pharmakologischen Effekte von Leuprorelinacetat 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 Leuprorelinacetat mit der Unterdrückung reproduktiver Funktionen verbunden.

In peri-postnatalen Studien hatte Leuprorelinacetat 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

Retardmikrokapseln:

Polymilchsäure

Mannitol (Ph.Eur.)

Suspensionsmittel:

Mannitol (Ph.Eur.)

Carmellose-Natrium

Polysorbat 80

Essigsäure 99 % (zur Einstellung des pH-Wertes)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend. Enantone soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Retardmikrokapseln und das Suspensionsmittel sind 36 Monate haltbar.

Bei Auftreten einer Verfärbung der Retardmikrokapseln und/oder Trübung des klaren Suspensionsmittels vor der Suspensionsmittel darf die Zweikammerspritze nicht mehr verwendet werden. Nach der Zubereitung entsteht eine milchig-trübe Suspension.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Vor der Injektion ist die Zweikammerspritze erneut vorsichtig gegen die Handfläche zu klopfen, um eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung zu gewährleisten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Zweikammerspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Zweikammerspritze enthält 130,0 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

1 Zweikammerspritze

2 Zweikammerspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Zweikammerspritze (Glas EP Typ I) mit Luer-Lock-Verschluss (Polypropylen) und Stopfensystem (Chlorbutyl-Gummi) ist versiegelt in einer Blisterpackung.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Reste von Arzneimitteln und deren Kontaktmaterialien sollten entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen entsorgt werden. Entsorgen Sie Arzneimittel auf keinen Fall im Abwasser.

Anleitung zur Herstellung der Enantone Suspension

1. Spritzenstempel bis zum Anschlag eindrehen.

2. Spritze während der Zubereitung mit der Kanüle (Nadelseite) senkrecht nach oben halten (um ein Austreten von Suspensionsmittel zu vermeiden).

3. Das Stopfensystem **langsam** bis zur blauen Markierung verschieben. Dabei gelangt das Suspensionsmittel über den Bypass in die innere Wirkstoffkammer.

4. Der Spritzenstempel darf jetzt nicht mehr zurückgezogen werden.

5. Spritze zur Herstellung einer milchigen Suspension mit der Kanüle senkrecht nach oben halten und diese vorsichtig gegen die Handfläche klopfen, um das Pulver und das Suspensionsmittel zu mischen, bis eine homogene Suspension entsteht (**nicht waagrecht oder nach unten halten**, da sonst Suspensionsmittel austreten kann). Die fertige Suspension sollte milchig und ohne sichtbare Klümpchen sein. Starkes Klopfen oder Schütteln vermeiden, um Blasenbildung zu limitieren.

6. Vor der Injektion die Schutzkappe von der Injektionsnadel gerade nach oben **abziehen, nicht abdrehen!** Dann die Luft über der Suspension vorsichtig herausdrücken.

Die Spritze ist jetzt injektionsbereit.

Eine Aspiration ist bei subkutan liegender Injektionsnadel möglich.

Handhabung nach der Injektion

7. Sicherheitsvorrichtung an der Kanüle bis zum fühlbaren/hörbaren Einrasten entsprechend der Pfeilmarkierung ganz nach vorne schieben.

8. Spritze bitte gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgen. Spritzen und Nadeln nicht über den Hausmüll entsorgen.

Ein Video mit der Anleitung zur Herstellung der Suspension erhalten Sie, indem Sie mit einem Smartphone/Tablet den QR Code in der Fach- oder der Gebrauchsinformation scannen.

Dieselbe Information finden Sie auch unter folgendem Link:

<https://www.prostata.de/handhabung/leuprorelin>



7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH

Im Holzhau 8

66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

96191.00.00

Enantone 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel
(entspricht Trenantone 11,25 mg/ml Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel)

kohlpharma

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. September 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02.03.2023

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.