

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Implantat enthält 10,72 mg Leuprorelin (als Leuprorelin [Ph.Eur.], entsprechend 11,25 mg Leuprorelinacetat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Fertigspritze mit Implantat

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* wird bei Männern in folgenden Indikationen angewendet:

#### *Diagnostik:*

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

#### *Therapie:*

Zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Einmal dreimonatlich ein Implantat applizieren.

#### Art der Anwendung

*Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* darf nur von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist.

*Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* wird subkutan unter die Bauchhaut injiziert.

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

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 *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* induziertem Androgenentzug untersucht. Deshalb müssen zu Beginn und nach 3-monatiger Anwendung von *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* sowohl der PSA- als auch der Gesamttestosterongehalt im Serum bestimmt werden. Ein positives Testergebnis liegt vor, wenn nach 3 Monaten der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau liegt (< 0,5 ng/ml) und der PSA-Wert abgefallen ist. Ein früher deutlicher Abfall des PSA-Wertes (in der Größenordnung von etwa 80 % gegenüber dem Ausgangswert) kann als guter prognostischer Indikator für die Langzeitantwort auf den Androgenentzug angesehen werden. Eine hormonablative Therapie (z. B. *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>*) ist angezeigt.

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

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

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 *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* 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 *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* eine Langzeitbehandlung.

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

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, gegen Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Implantats.
- Nachgewiesene hormonunabhängigkeit des Karzinoms.
- *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt und ist während der Schwangerschaft und Stillzeit generell kontraindiziert.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

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

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

Die Anwendung von *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Nach chirurgischer Kastration bewirkt *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* 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.

Metabolische Veränderungen und kardiovaskuläres Risiko:

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass es unter der Therapie mit GnRH-Analoga zu einer Veränderung des Stoffwechsels (Herabsetzung der Glucosetoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus) kommt und dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen kann. Prospektive Daten bestätigten jedoch den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nicht. Diabetiker und Patienten mit erhöhtem Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* angemessen überwacht werden.

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

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

vor der Anwendung von *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung inklusive des Risikos für die Entstehung von Torsade de pointes durchgeführt werden.

## Idiopathische intrakranielle Hypertension

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgendeprivationstherapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu einer QT-Zeitverlängerung führen, oder Arzneimitteln, die ein Risiko zur Entstehung von Torsade de pointes haben, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika und andere sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

*Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt und ist während der Schwangerschaft und Stillzeit generell kontraindiziert.

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Anfangs kommt es regelmäßig zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosteronspiegels, was zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann (Ausbreiten oder Zunahme von Knochenschmerzen, Harnwegsobstruktion und deren Folgen, Rückenmarkskompressionen, Muskelschwäche in den Beinen, Lymphödeme). Diese Zunahme der Beschwerden geht üblicherweise spontan zurück, ohne dass *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>* abgesetzt werden muss.

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

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Eosinophilie, Hautausschlag)
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen
<b>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Appetitabnahme, Appetitzunahme
Selten	Veränderung einer diabetischen Stoffwechsellage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Depression, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Kopfschmerzen, Parästhesie
Selten	Schwindel, vorübergehende Geschmacksveränderungen
Sehr selten	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Anwendung von Leuprorelinacetat bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet.
Nicht bekannt	Krampfanfälle, idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

<b>Herzerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Verlängerung der QT-Zeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
<b>Gefäßkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Selten	Blutdruckveränderungen (Hypertonie oder Hypotonie)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich	Diarrhoe
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Trockene Haut bzw. Schleimhaut, Nachtschweiß
Selten	Alopezie
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig	Knochenschmerzen
Häufig	Gelenk- bzw. Rückenschmerzen, Muskelschwäche
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie
Gelegentlich	Harnverhaltung
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse</b>	
Sehr häufig	Verminderung oder Verlust der Libido und der Potenz, Verkleinerung der Hoden
Häufig	Gynäkomastie
Gelegentlich	Testikuläre Schmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort</b>	
Sehr häufig	Vermehrtes Schwitzen, Reaktionen an der Injektionsstelle z. B. Rötung, Schmerzen, Ödeme, Juckreiz, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbildeten.
Häufig	Müdigkeit, periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
Häufig	Gewichtsabnahme, Anstieg der LDH, der Transaminasen, der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase, die jedoch Ausdruck der Grundkrankheit sein können.

Nach Zulassung wurde überwiegend in Japan über das Auftreten interstitieller Pneumonien berichtet.

#### Besondere Hinweise:

Die Reaktion auf die Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>-Therapie sollte durch Messung der Serumspiegel von Testosteron 28 Tage nach jeder erfolgten Injektion sowie vor jeder erneuten Anwendung von Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> und ergänzend sowie anhand weiterer Laborparameter, wie saure 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 Orchiektomie beobachtet werden, und die über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen bleiben.

Ein Anstieg saurer Phosphatasespiegel kann in der Anfangsphase der Therapie erfolgen und ist vorübergehender Natur. Gewöhnlich werden nach einigen Wochen wieder Normalwerte bzw. annähernde Normalwerte erreicht.

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Leuprorelin (Ph.Eur.), der Wirkstoff von *Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup>*, ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen "Releasing-Faktors" GnRH, der die Freisetzung der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen kontrolliert. Diese Hormone stimulieren ihrerseits die gonadale Steroidsynthese.

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

#### *Männer*

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 zu Abfall der LH-, FSH- und DHT-Spiegel. Der Testosteronspiegel wird dabei 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 Leuprorelinacetat nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

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

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

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

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

## 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 Radiotherapie 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 % CI [2,17; 6,49]).

Die mediane klinische oder biochemische progressionsfreie Überlebenszeit nach ASTRO-Definition lag bei 641 Tagen (95 % CI [626; 812]) in der Gruppe mit alleiniger Androgenentzugstherapie und bei 2.804 Tagen (95 % CI [2.090; -];  $p < 0,0001$ ) in der Gruppe mit Kombinationstherapie. Es ergaben sich weitere statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich einer lokoregionalen Progression [HR 3,6 (95 % CI [1,9; 6,8];  $p < 0,0001$ )], metastatischer Progression ( $p < 0,018$ ) und metastasenfreiem Überleben ( $p = 0,018$ ) für die 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.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Freisetzung

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

### Resorption

Die Abbildung 1 zeigt die Leuprorelinspiegel im Plasma nach einmaliger s.c.-Applikation von *Leuprolin-ratiopharm*<sup>®</sup> bei Männern. Innerhalb von 3 Tagen werden Plasmaspiegel von  $2,39 \pm 1,15$  ng/ml gemessen. Nachweisbare Leuprorelinspiegel im Plasma liegen über den gesamten Anwendungszeitraum vor.

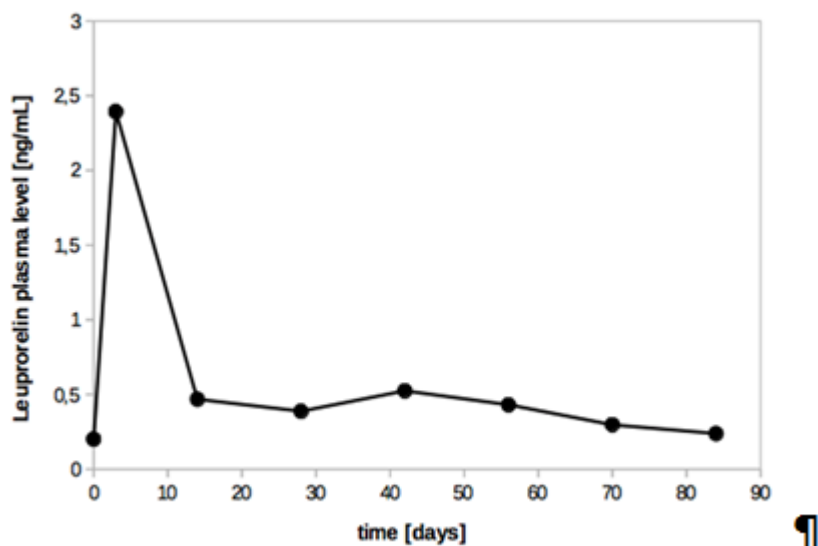


Abb. 1: Leuprorelinspiegel im Plasma nach einmaliger Applikation von *Leuprolin-ratiopharm*<sup>®</sup> bei Männern.

### Verteilung und Elimination

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

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

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

## *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.

## Bioverfügbarkeit

Die relative Bioverfügbarkeit nach 84 Tagen, berechnet durch Vergleich mit der AUC einer i.v.-Gabe von 1 mg Leuprorelinacetat, beträgt für Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 84,6 %.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### **Akute Toxizität (LD<sub>50</sub>)**

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 Hypophysenadenomen. Diese Befunde traten nach täglicher subkutaner Applikation bei Dosierungen von 0,6 bis 4 mg bei der Ratte während 24 Monaten auf. Bei Mäusen traten Hypophysenadenome bei Dosierungen von 60 mg/kg/die über zwei Jahre nicht auf.

#### *Mutagenität*

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

#### *Fertilität*

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

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

Klinische und pharmakologische Studien bei Männern haben gezeigt, dass die Unterdrückung der 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/embryonale Wirkungen wurden beim Kaninchen bei Dosen über 0,24 µg/kg beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polymilchsäure

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (1 : 1)

# Leuprolin-ratiopharm<sup>®</sup> 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

**ratiopharm**

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die Fertigspritze ist unmittelbar nach Öffnen des Sterilbeutels zu verwenden.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen:

1 Fertigspritze mit 1 Implantat

2 Fertigspritzen (1 x 2) mit je 1 Implantat

1 Fertigspritze mit 1 Implantat (Klinikpackung)

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Für Hinweise für die korrekte Anwendung siehe Packungsbeilage.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

98134.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig