

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leuprolin-ratiopharm[®] 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[®] wird bei Männern in folgenden Indikationen angewendet:

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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einmal dreimonatlich ein Implantat applizieren.

Leuprolin-ratiopharm[®] kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom sowie bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren und Hoch-Risikoprofils angewendet werden.

Art der Anwendung

Leuprolin-ratiopharm[®] darf nur von medizinischem Fachpersonal zubereitet und verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist.

Leuprolin-ratiopharm[®] 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[®]* induziertem Androgenentzug untersucht. Deshalb müssen zu Beginn und nach 3-monatiger Anwendung von *Leuprolin-ratiopharm[®]* 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

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

PSA-Wert abgefallen ist. Ein früher deutlicher Abfall des PSA-Wertes (in der Größenordnung von etwa 80 % gegenüber dem Ausgangswert) kann als guter prognostischer Indikator für die Langzeitantwort auf den Androgenentzug angesehen werden. Eine hormonablativ Therapie (z. B. *Leuprolin-ratiopharm*[®]) 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 *Leuprolin-ratiopharm*[®] 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*[®] 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere synthetischer GnRH-Analoga, gegen Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Implantats.
- Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms.
- *Leuprolin-ratiopharm*[®] 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

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 Glucosetoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus) führt und dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Prospektive Daten bestätigten jedoch den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nicht. Diabetiker und Patienten mit erhöhtem Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit *Leuprolin-ratiopharm*[®] angemessen überwacht werden.

Patienten mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

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

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

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

Die Anwendung von *Leuprolin-ratiopharm*[®] kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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.

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

Nach chirurgischer Kastration bewirkt *Leuprolin-ratiopharm*[®] 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.

Knochendemineralisierung:

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 *Leuprolin-ratiopharm*[®] eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung inklusive des Risikos für die Entstehung von Torsade de pointes durchgeführt werden.

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.

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*[®] 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[®] 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 (Flare- Phänomen), was zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann. Es kann zum Auftreten oder zu einer Zunahme von Harnwegsobstruktion und deren Folgen (beispielsweise Hämaturie) kommen. Bei Patienten mit ossären Metastasen kann es zu einer Zunahme von Knochenschmerzen kommen. Bei Patienten mit Rückenmarkskompressionen können Muskelschwäche in den Beinen, Lymphödeme und Parästhesie (als neurologische Symptome) auftreten. Die Zunahme der Beschwerden geht üblicherweise spontan zurück, ohne dass *Leuprolin-ratiopharm*[®] 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).

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Eosinophilie, Hautausschlag), anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt	Nesselsucht, Atembeschwerden, Schüttelfrost
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
Häufig	Appetitabnahme, Appetitzunahme
Selten	Veränderung einer diabetischen Stoffwechsellage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten)
Nicht bekannt	Metabolisches Syndrom (inklusive Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz)
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Depression, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Parästhesie
Gelegentlich	Schwindel
Selten	Vorübergehende Geschmacksveränderungen
Sehr selten	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Leuprorelinacetat bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet. Hypophysenblutungen
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
Nicht bekannt	Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt	Herzklopfen, Verlängerung der QT-Zeit (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Gefäßkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Selten	Blutdruckveränderungen (Hypertonie oder Hypotonie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich	Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Abnorme Leberfunktion (inkl. Gelbsucht), abnormer Leberfunktionstest, gewöhnlich vorübergehend
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Hyperhidrosis
Gelegentlich	Trockene Haut bzw. Schleimhaut, Nachtschweiß
Selten	Alopezie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Knochenschmerzen, Muskelschwäche

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

Häufig	Gelenk- bzw. Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelschmerzen
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4), Osteoporose (inklusive vertebrale Frakturen)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie
Gelegentlich	Harnverhaltung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	
Sehr häufig	Erektile Dysfunktion, Verminderung oder Verlust der Libido und der Potenz, Verkleinerung der Hoden
Häufig	Gynäkomastie
Gelegentlich	Testikuläre Schmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	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
Untersuchungen	
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 *Leuprolin-ratiopharm*[®]-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 Orchiektomie beobachtet werden, und die über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen bleiben.

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet. 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

Leuprorelin (Ph.Eur.), der Wirkstoff von *Leuprolin-ratiopharm*[®], 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 - 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 Leuprorelinacetat nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Verabreichung 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.

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 % 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.

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 Patien-

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

ten. 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 Metastasen bedingte 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 lokalisierendem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils wird durch die folgende Studie belegt.

Die randomisierte Phase III Studie RTOG 94-08 wurde bei Patienten mit lokalisierendem 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 lokalisierendem 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.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Freisetzung

Der Wirkstoff 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 Leuprorelin Spiegel im Plasma nach einmaliger s.c.-Applikation von *Leuprolin-ratiopharm*[®] bei Männern. Innerhalb von 3 Tagen werden Plasmaspiegel von $2,39 \pm 1,15$ ng/ml gemessen. Nachweisbare Leuprorelin Spiegel im Plasma liegen über den gesamten Anwendungszeitraum vor.

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

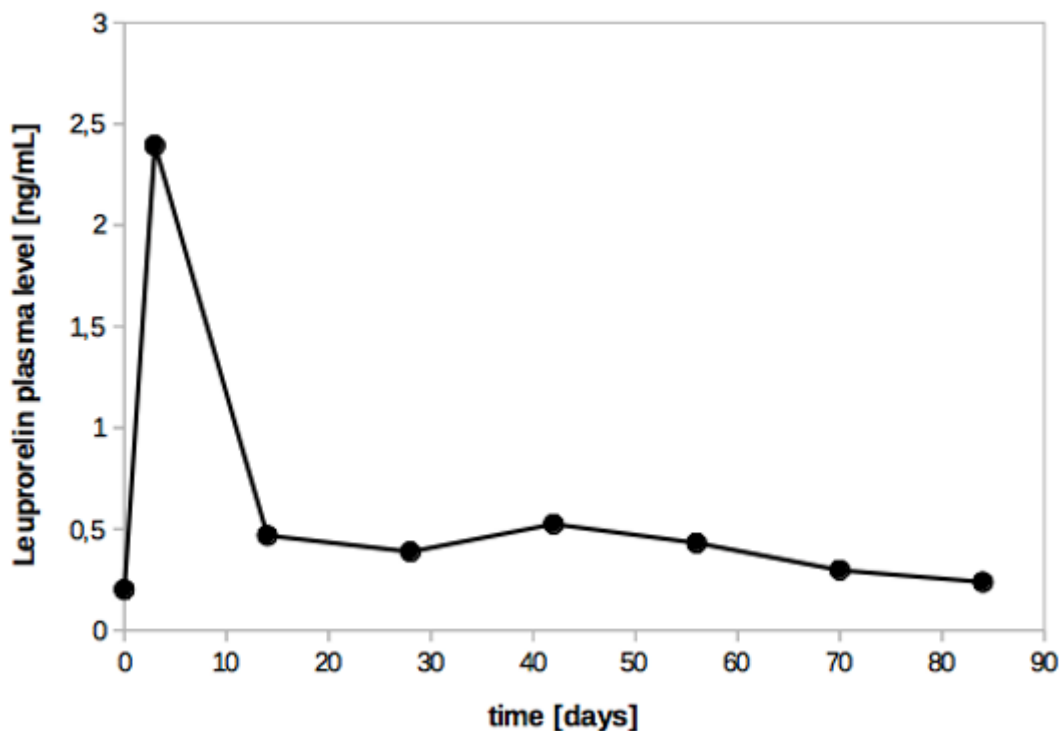


Abb. 1: Leuprorelin Spiegel im Plasma nach einmaliger Applikation von *Leuprolin-ratiopharm*[®] bei Männern.

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.

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*[®] 84,6 %.

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.

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.

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

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

Polymilchsäure

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die Fertigspritze ist unmittelbar nach Öffnen des Sterilbeutels zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat

ratiopharm

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

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig