

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eligard Depot 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Fertigspritze mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 45 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 41,7 mg Leuprorelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (Spritze B):

Fertigspritze mit weißem bis gebrochen weißem Pulver

Lösungsmittel (Spritze A):

Fertigspritze mit klarer, farbloser bis blassgelber Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eligard Depot 45 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer

Eligard Depot 45 mg sollte unter Anleitung eines Mediziners verabreicht werden, der über eine angemessene Erfahrung in der Kontrolle des Ansprechens auf die Therapie verfügt.

Eligard Depot 45 mg wird alle 6 Monate als subkutane Injektion verabreicht. Die injizierte Lösung bildet ein festes Arzneimitteldepot und ermöglicht 6 Monate lang eine kontinuierliche Freisetzung von Leuprorelinacetat.

In der Regel erfordert die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit Eligard Depot 45 mg eine langfristige Behandlung, die nicht abgebrochen werden sollte, wenn eine Remission oder Besserung eintritt.

Eligard Depot 45 mg kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Radiotherapie bei lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom angewendet werden.

Das Ansprechen auf Eligard Depot 45 mg sollte mittels klinischer Parameter und durch Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Testosteronspiegel im Serum in den ersten 3 Behandlungstagen bei den meisten nicht orchiektomierten Patienten ansteigen und dann innerhalb von 3 – 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle absinken. Nach Erreichen des Kastrationsbereichs bleiben die Testosteronspiegel in diesem Bereich, solange die Arzneitherapie fortgesetzt wird (Testosteron-Durchbruchphänomen < 1 %). Bei einem anscheinend suboptimalen Ansprechen des Patienten sollte überprüft werden, ob der Testosteronspiegel im Serum den Kastrationsbereich erreicht hat oder auf diesem Niveau bleibt.

Da aus fehlerhafter Zubereitung, Rekonstitution oder Verabreichung mangelnde Wirksamkeit resultieren kann, sollten die Testosteronspiegel kontrolliert werden, wenn Fehler bei der Handhabung vermutet werden oder bekannt sind (siehe Abschnitt 4.4).

Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die einen GnRH-Agonisten wie Leuprorelin erhalten und für die Therapie mit Androgenbiosynthese-Inhibitoren oder Androgenrezeptor-Inhibitoren in Frage kommen, kann die Behandlung mit einem GnRH-Agonisten fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eligard Depot 45 mg wurde bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3).

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt.

Art der Anwendung

Eligard Depot 45 mg darf nur von medizinischem Fachpersonal zubereitet, rekonstituiert oder verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist. Die Anweisungen zur Rekonstitution und Verabreichung müssen genau befolgt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6). Falls das Produkt nicht korrekt zubereitet wurde, darf es nicht verabreicht werden.

Der Inhalt der beiden sterilen Fertigspritzen ist unmittelbar vor der subkutanen Injektion von Eligard Depot 45 mg zu mischen.

Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist aufgrund tierexperimenteller Befunde unbedingt zu vermeiden.

Wie bei anderen subkutan verabreichten Arzneimitteln sollte die Injektionsstelle regelmäßig gewechselt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Eligard Depot 45 mg ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

Überempfindlichkeit gegen Leuprorelinacetat, andere GnRH-Agonisten oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Orchiektomierte Patienten (wie bei anderen GnRH-Agonisten führt Eligard Depot 45 mg im Falle einer chirurgischen Kastration nicht zu einem weiteren Absinken des Serumtestosterons).

Als alleinige Behandlung bei Prostatakarzinom-Patienten mit Rückenmarkskompression oder Anzeichen von Metastasen im Rückenmark (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Korrekte Rekonstitution: Es wurden Fälle von Anwendungsfehlern berichtet, die während allen Schritten des Zubereitungsprozesses auftreten können und möglicherweise zu mangelnder Wirksamkeit führen können. Die Anweisungen zur Rekonstitution und Verabreichung müssen genau befolgt werden (siehe Abschnitt 6.6). In Fällen eines vermuteten oder bekannten Fehlers bei der Anwendung sollen die Patienten angemessen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern: Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiken-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von *Torsade de Pointes* abwägen, bevor die Behandlung mit Eligard Depot 45 mg begonnen wird.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, plötzlichen Herztods und Schlaganfalls wurde in Zusammenhang mit dem Einsatz von GnRH-Agonisten bei Männern berichtet. Das Risiko erscheint, basierend auf den berichteten Odds Ratios, gering und sollte sorgsam zusammen mit den kardiovaskulären Risikofaktoren abgewogen werden, wenn die Behandlung für einen Patienten mit Prostatakarzinom festgelegt wird. Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung beobachtet und gemäß der gültigen klinischen Praxis behandelt werden.

Vorübergehende Testosteron-Erhöhung: Wie andere GnRH-Agonisten führt Leuprorelinacetat in der ersten Behandlungswoche zu einem vorübergehenden Anstieg der Serumkonzentrationen von Testosteron, Dihydrotestosteron und der sauren Phosphatase. Dabei kann es zu einer Verschlechterung der Symptome oder zum Auftreten neuer Symptome kommen, wie Knochenschmerzen, Neuropathie, Hämaturie oder Obstruktion von Ureter oder Blasenausgang (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome klingen gewöhnlich bei Fortsetzung der Therapie wieder ab.

Die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens 3 Tage vor Beginn und in den ersten 2 bis 3 Wochen der Leuprorelintherapie sollte daher in Betracht gezogen werden. Berichten zufolge sollen sich die Folgen eines initialen Anstiegs des Serumtestosterons dadurch verhindern lassen.

Nach einer chirurgischen Kastration bewirkt Eligard Depot 45 mg bei Männern kein weiteres Absinken des Serumtestosteronspiegels.

Knochendichte: In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern nach Orchiektomie oder nach Therapie mit einem GnRH-Agonisten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Unter einer antiandrogenen Therapie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko der Entstehung Osteoporose-bedingter Frakturen. Hierzu liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor. Durch Osteoporose bedingte Frakturen wurden nach 22 Monaten einer pharmakologischen Androgenentzugstherapie bei 5 % der Patienten und nach einer 5 bis 10 Jahre dauernden Behandlung bei 4 % der Patienten beobachtet. Gewöhnlich ist das Risiko einer Osteoporose-bedingten Fraktur höher als das Risiko einer pathologischen Fraktur. Neben einem lang anhaltenden Testosteronmangel kann das Osteoporoserisiko auch durch hohes Alter, Rauchen, Alkohol, Fettleibigkeit und mangelnde Bewegung beeinflusst werden.

Hypophysenapoplexie: Im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung wird über seltene Fälle einer Hypophysenapoplexie (klinisches Syndrom infolge eines Hypophyseninfarkts) nach Verabreichung von GnRH-Agonisten berichtet. In den meisten Fällen trat diese Komplikation innerhalb von 2 Wochen nach der ersten Gabe, manchmal schon innerhalb einer Stunde auf. In diesen Fällen ging die Hypophysenapoplexie mit plötzlich auftretenden Kopfschmerzen, Erbrechen, Veränderungen des Sehvermögens, Ophthalmoplegie, verändertem Geisteszustand und zuweilen mit Kreislaufzusammenbruch einher. Solche Fälle bedürfen einer sofortigen ärztlichen Versorgung.

Hyperglykämie und Diabetes: Hyperglykämie und ein erhöhtes Risiko Diabetes zu entwickeln, wurden bei Männern, die GnRH-Agonisten erhielten, beobachtet. Hyperglykämie könnte ein Zeichen der Entwicklung eines Diabetes mellitus oder der Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes sein. Bei Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, soll der Blutzucker und/oder glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) regelmäßig kontrolliert werden und Hyperglykämie und Diabetes sollen gemäß der gültigen klinischen Praxis behandelt werden.

Konvulsionen: Berichte von Konvulsionen bei Patienten unter einer Therapie mit Leuprorelinacetat mit oder ohne Vorgeschichte von prädisponierenden Faktoren wurden nach der Markteinführung beobachtet. Konvulsionen sind gemäß der aktuellen klinischen Praxis zu behandeln.

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.

Andere Ereignisse: Über Fälle von Ureterobstruktion und Rückenmarkskompression, die zu Lähmungserscheinungen mit oder ohne letalen Komplikationen beitragen können, wurde im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten berichtet. Bei Entstehung einer Rückenmarkskompression oder Nierenfunktionsstörung sollte die übliche Behandlung solcher Komplikationen eingeleitet werden.

Patienten mit vertebrealen Metastasen und/oder Hirnmetastasen wie auch Patienten mit einer Obstruktion im Bereich des Harntrakts sollten während der ersten Behandlungswochen sorgfältig überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Eligard Depot 45 mg durchgeführt. Über Wechselwirkungen von Leuprorelinacetat mit anderen Arzneimitteln liegen keine Berichte vor. Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Eligard Depot 45 mg und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die *Torsade de Pointes* hervorrufen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend (Eligard Depot 45 mg ist bei Frauen kontraindiziert).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen einer Behandlung mit Eligard Depot 45 mg auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen (mögliche Nebenwirkungen der Behandlung oder Folgen einer Grunderkrankung) beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktionen auf Eligard Depot 45 mg hängen hauptsächlich mit spezifischen pharmakologischen Wirkungen von Leuprorelin zusammen (Anstieg und Absinken bestimmter Hormonspiegel). Am häufigsten wird über Hitzewallungen, Unwohlsein, Übelkeit und Müdigkeit sowie über vorübergehende lokale Reizung an der Injektionsstelle berichtet. Bei ca. 58 % der Patienten kommt es zu leichten bis mittelschweren Hitzewallungen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Über die folgenden unerwünschten Ereignisse wurde im Rahmen klinischer Studien mit Eligard Depot an Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom berichtet. Bezüglich der Häufigkeit solcher Ereignisse unterscheidet man zwischen 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Eligard Depot

Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig: Gelegentlich:	Nasopharyngitis Harnwegsinfektion, lokale Infekte der Haut
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Gelegentlich:	Verschlechterung eines Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen Gelegentlich:	abnorme Träume, Depression, Abnahme der Libido
Erkrankungen des Nervensystems Gelegentlich: Selten: Nicht bekannt:	Schwindel, Kopfschmerzen, Insomnie, Geschmacks- und Geruchsstörungen, verminderte Reizempfindung, Vertigo abnorme unwillkürliche Bewegungen Idiopathische intrakraniale Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen Nicht bekannt:	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen Sehr häufig: Gelegentlich: Selten:	Hitzewallungen Hypertonie, Hypotonie Synkope, Kollaps
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Gelegentlich: Nicht bekannt:	Rhinorrhoe, Dyspnoe Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig: Gelegentlich: Selten:	Übelkeit, Diarrhö, Gastroenteritis/Kolitis Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen Flatulenz, Aufstoßen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich: Selten:	Ekchymose, Erythem Pruritus, Nachtschweiß feuchtkalte Haut, vermehrtes Schwitzen Alopezie, Hautausschlag
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen Häufig: Gelegentlich:	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Rigor, Schwäche Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig: Gelegentlich:	selteneres Wasserlassen, Miktionsbeschwerden, Dysurie, Nykturie, Oligurie Spasmen der Harnblase, Hämaturie, erhöhte Harnfrequenz, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	

Häufig:	Druckempfindlichkeit der Brust, Hodenatrophie, Hodenschmerzen, Unfruchtbarkeit, Brusthypertrophie, erektile Dysfunktion, reduzierte Penisgröße
Gelegentlich:	Gynäkomastie, Impotenz, Hodenerkrankung
Selten:	Schmerzen in der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Brennen an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle
Häufig:	Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Stechen an der Injektionsstelle
Gelegentlich:	Juckreiz an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Lethargie, Schmerzen, Fieber
Selten:	Ulzeration an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	hämatologische Veränderungen, Anämie
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhung der Kreatininphosphokinase im Blut, Verlängerung der Gerinnungszeit
Gelegentlich:	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Bluttriglyceride, Verlängerung der Prothrombinzeit, Gewichtszunahme

Zu anderen unerwünschten Ereignissen, über die im Zusammenhang mit einer Leuprorelinacetat-Behandlung gewöhnlich berichtet wird, gehören periphere Ödeme, Lungenembolie, Palpitation, Myalgie, Muskelschwäche, veränderte Hautsensibilität, Schüttelfrost, Hautausschlag, Amnesie und Sehstörungen. In dieser Präparategruppe wurde nach Langzeitanwendung eine Muskelatrophie beobachtet. In seltenen Fällen wurde nach Verabreichung von GnRH-Agonisten mit Kurz- oder Langzeitwirkung über einen Infarkt einer bereits bestehenden Hypophysenapoplexie berichtet. Über Thrombozytopenie und Leukopenie wurde in seltenen Fällen berichtet. Über Veränderungen der Glucosetoleranz liegen Berichte vor.

Nach Verabreichung von GnRH-Analoga wurde über Konvulsionen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Die nach Injektion von Eligard Depot 45 mg berichteten unerwünschten Ereignisse am Verabreichungsort entsprechen den im Zusammenhang mit ähnlichen subkutan injizierten Präparaten beschriebenen unerwünschten Ereignissen.

Im Allgemeinen werden diese lokal begrenzten unerwünschten Ereignisse nach s. c. Injektionen als leicht und kurzzeitig beschrieben.

In seltenen Fällen wurde nach Verabreichung von GnRH-Analoga über anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet.

Veränderungen der Knochendichte

Bei Männern wurde in der Fachliteratur über eine Verminderung der Knochendichte im Gefolge einer Orchiektomie oder einer Behandlung mit GnRH-Analoga berichtet. Daher ist unter einer Langzeittherapie mit Leuprorelin mit einer Verstärkung von Osteoporosesymptomen zu rechnen. Bezüglich des erhöhten Frakturrisikos infolge einer Osteoporose siehe Abschnitt 4.4.

Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung

In den ersten Wochen einer Behandlung mit Leuprorelinacetat kann es zu einer Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung kommen. Wenn sich Erkrankungen wie Wirbelsäulenmetastasen und/oder Harnwegsobstruktion oder Hämaturie verschlechtern, können neurologische Probleme wie Schwäche und/oder Parästhesie der unteren Extremitäten oder Verschlechterung der Harnwegsymptome auftreten.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

AT-1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Eligard Depot 45 mg hat kein Missbrauchspotenzial, und eine absichtliche Überdosierung ist unwahrscheinlich. Es gibt keine Berichte über Missbrauch oder Überdosierung unter Leuprorelinacetat in der klinischen Praxis. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung mit Leuprorelinacetat kommen, sind die Beobachtung des Patienten und eine supportive symptomatische Therapie zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code: L02A E02

Leuprorelinacetat ist ein synthetischer Nonapeptidagonist des natürlich vorkommenden Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), das bei kontinuierlicher Gabe die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse hemmt und beim Mann die testikuläre Steroidbildung supprimiert. Diese Wirkung ist nach Beendigung der Arzneytherapie reversibel. Allerdings übt der Agonist eine stärkere Wirkung aus als das natürliche Hormon, und die Zeitspanne bis zur Erholung der Testosteronspiegel kann von Fall zu Fall verschieden sein.

Die Verabreichung von Leuprorelinacetat verursacht zunächst einen Anstieg der Konzentrationen des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikel-stimulierenden Hormons (FSH) im Blutkreislauf, was beim Mann zu einer vorübergehenden Erhöhung der Blutspiegel der in den Gonaden produzierten Steroide (Testosteron und Dihydrotestosteron) führt. Bei kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat kommt es zu einem Absinken der LH- und FSH-Konzentrationen. Beim Mann sinkt der Testosteronspiegel innerhalb von 3 bis 5 Wochen nach Behandlungsbeginn unter die Kastrationsschwelle ab (≤ 50 ng/dl). Nach 6 Monaten liegt der mittlere Testosteronspiegel bei $10,4 (\pm 0,53)$ ng/dl und damit in einem Bereich wie nach bilateraler Orchiektomie. In der pivotalen klinischen Studie erreichten mit einer Ausnahme alle mit 45 mg Leuprorelin behandelten Patienten nach 4 Wochen den Kastrationsbereich. In den meisten Fällen lagen die Testosteronspiegel unter 20 ng/dl. Über den vollen Nutzen dieser niedrigen Konzentrationen liegen aber noch keine gesicherten Erkenntnisse vor. Die PSA-Spiegel sanken innerhalb von 6 Monaten um 97 % ab.

Langzeitstudien haben gezeigt, dass die Testosteronkonzentrationen bei kontinuierlicher Therapie bis zu 7 Jahre lang (wahrscheinlich zeitlich unbegrenzt) unterhalb des Kastrationsspiegels bleiben.

Die Tumorgröße wurde während dieser klinischen Versuche nicht direkt gemessen. Allerdings war mit einem Absinken des mittleren PSA-Spiegels um 97 % unter Eligard Depot 45 mg indirekt eine positive Wirkung auf den Tumor zu erkennen.

In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c bis T4, einige T1c bis T2b Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen) erhielten 483 Patienten eine Kurzzeit-

Androgenentzugstherapie (6 Monate) in Kombination mit Radiotherapie und 487 Patienten eine Langzeittherapie (3 Jahre). In einer Analyse auf Nichtunterlegenheit wurde die begleitende und adjuvante Kurzzeithormontherapie mit GnRH Agonisten (Triptorelin und Goserelin) mit der Langzeithormontherapie verglichen. Die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren betrug 19,0 % in der Gruppe, die die Kurzzeittherapie erhielt, bzw. 15,2 % in der Gruppe, die die Langzeittherapie erhielt. Die beobachtete Hazard-Ratio von 1,42 mit einem oberen einseitigen 95,71 %-KI von 1,79 oder einem zweiseitigen 95,71 %-KI von 1,09; 1,85 ($p = 0,65$ für Nichtunterlegenheit), zeigt, dass die Kombination von Radiotherapie mit Androgenentzugstherapie über 6 Monate bezüglich des Überlebens gegenüber der Radiotherapie in Kombination mit Androgenentzugstherapie über 3 Jahre unterlegen ist. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei Langzeitbehandlung zeigte eine Überlebensrate von 84,8 % bzw. bei Kurzzeitbehandlung von 81,0 %. Die Lebensqualität, erfasst nach QLQ-C30, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($P = 0,37$). Die Ergebnisse gehen überwiegend auf die Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenen Tumoren zurück.

Der Nachweis für den Einsatz bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakarzinom beruht auf veröffentlichten Studien zur Radiotherapie in Kombination mit GnRH-Analoga einschließlich Leuprorelinacetat. Es wurden klinische Daten aus fünf veröffentlichten Studien analysiert (EORTC 22863, RTOG 85-13, RTOG 92-02, RTOG 8610 und D'Amico et al., JAMA, 2004), die alle den Vorteil der Kombination von GnRH-Analoga mit Radiotherapie zeigen. Eine klare Differenzierung zwischen den entsprechenden Studienpopulationen für die Indikationen lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und lokales Hochrisiko-Prostatakarzinom war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

Klinische Daten haben gezeigt, dass Radiotherapie gefolgt von 3 Jahren Androgenentzugstherapie gegenüber Radiotherapie gefolgt von 6 Monaten Androgenentzugstherapie vorzuziehen ist.

Die in medizinischen Leitlinien empfohlene Dauer der Androgenentzugstherapie für T3 bis T4 Patienten, die eine Radiotherapie erhalten, beträgt 2 bis 3 Jahre.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom steigen die mittleren Leuprorelinkonzentrationen im Serum nach einer initialen Injektion innerhalb von 44 Stunden auf 82 ng/ml an (C_{max}). Nach dem anfänglichen Anstieg (Plateauphase 3 – 168 Tage nach jeder Gabe) bleiben die Serumkonzentrationen relativ konstant (0,2 – 2 ng/ml). Anzeichen für eine Akkumulation nach wiederholter Gabe sind nicht zu erkennen.

Verteilung: Bei gesunden männlichen Probanden beträgt das mittlere Steady-State-Volumen der Verteilung von Leuprorelin nach i.v. Bolusinjektion 27 l. In vitro lag die Bindung an humane Plasmaproteine zwischen 43 und 49 %.

Elimination: Bei gesunden männlichen Probanden ergab die i.v. Bolusinjektion von 1 mg Leuprorelinacetat eine mittlere systemische Clearance von 8,34 l/h, mit einer terminalen Halbwertszeit der Ausscheidung von ca. 3 Stunden auf der Grundlage eines Zwei Kompartiment-Modells.

Es wurden keine Studien zur Elimination von Eligard Depot 45 mg durchgeführt.

Es wurden keine Studien zum Metabolismus von Eligard Depot 45 mg durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien mit Leuprorelinacetat waren bei beiden Geschlechtern Wirkungen auf das Fortpflanzungssystem zu beobachten, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Wirkungen dieser

Substanz zu erwarten waren. Diese Wirkungen erwiesen sich nach Beendigung der Behandlung und nach einer entsprechenden Regenerationsphase als reversibel. Leuprorelinacetat zeigte keine teratogene Wirkung. Entsprechend den pharmakologischen Wirkungen von Leuprorelinacetat auf das Fortpflanzungssystem war beim Kaninchen eine Embryotoxizität/Letalität zu verzeichnen.

Kanzerogenitätsstudien wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten an der Ratte und der Maus durchgeführt. Bei der Ratte war nach der s. c. Behandlung mit 0,6 – 4 mg/kg/die eine dosisabhängige Zunahme der Hypophysenapoplexie zu beobachten. Bei der Maus war hingegen kein solcher Effekt zu erkennen.

In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Versuchen entfalteten Leuprorelinacetat und das Präparat Eligard Depot 7,5 mg (einmonatige Wirkungsdauer) keine mutagene Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lösungsmittel (Spritze A): Poly(DL-lactid-glycolid) (85:15)
N-Methylpyrrolidon (Ph. Eur.)

Pulver (Spritze B): keine

6.2 Inkompatibilitäten

Das in Spritze B vorliegende Leuprorelinacetat darf, außer mit dem Lösungsmittel in Spritze A, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach erstmaliger Entnahme dieses Produktes aus dem Kühlschrank kann es in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu vier Wochen gelagert werden.

Nach dem erstmaligen Öffnen der Schalenverpackung sind Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung sofort zu mischen und zu verabreichen.

Nach dem Mischen sofort verwenden, da die Viskosität der Lösung mit der Zeit zunimmt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Dieses Produkt muss vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht werden. Ungefähr 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank nehmen. Nach erstmaliger Entnahme aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu vier Wochen gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein vorgefertigtes Spritzensystem bestehend aus:

- einer Fertigspritze aus Cyclo-Olefin-Copolymer, die Pulver enthält (Spritze B),
- einer Fertigspritze aus Polypropylen, die Lösungsmittel enthält (Spritze A) und
- einer Steckverbindung mit Verriegelungsknopf für die Spritzen A und B.

Spritze A hat eine Kolbenspitze aus thermoplastischem Kautschuk. Die Kolbenspitze der Spritze B besteht aus Chlorbutylkautschuk.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

- Ein Kit mit einer thermoplastisch geformten Schale und eine sterile 18G-Nadel in einem Umkarton. Die Schale enthält ein vorgefertigtes Spritzensystem und einen Beutel mit Trockenmittel.
- Bündelpackung mit 2 vorgefertigten Spritzensystemen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Produkt auf Raumtemperatur anwärmen lassen, indem Sie es ungefähr 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank nehmen. Zuerst ist der Patient für die Injektion vorzubereiten. Danach ist die Injektionslösung wie unten beschrieben herzustellen. Falls bei der Zubereitung des Produktes nicht korrekt vorgegangen wurde, darf es nicht verabreicht werden, da mangelnde klinische Wirksamkeit aufgrund fehlerhafter Rekonstitution des Produktes auftreten kann.

Schritt 1:

Auf einer sauberen Arbeitsfläche die Schale durch Abreißen der Folie an den Ecken öffnen, um den Inhalt auszulegen. Den Beutel mit dem Trockenmittel entsorgen. Das vorgefertigte Spritzensystem (Abb. 1.1) aus der Schale nehmen. Die Sicherheitsnadelpackung (Abb. 1.2) durch Abziehen des Papierstreifens öffnen. Achtung: Spritze A und Spritze B sollten noch nicht verbunden werden.

Abbildung 1.1

Schaleninhalte: vorgefertigtes Spritzensystem

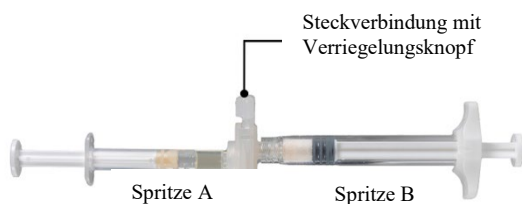


Abbildung 1.2

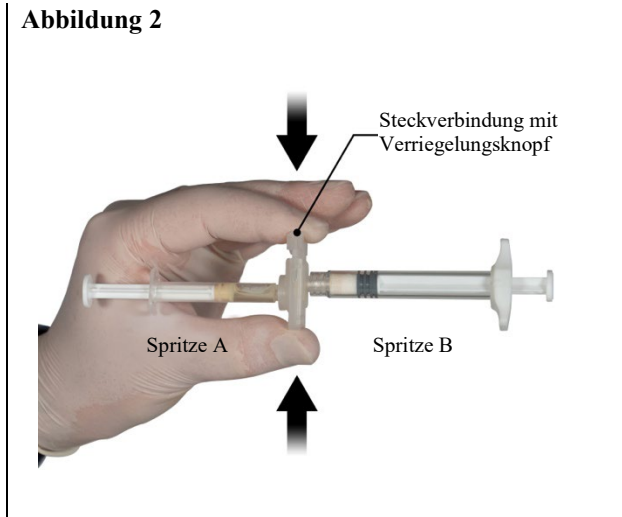
Unter der Schale: Sicherheitsnadel mit Kappe



Schritt 2:

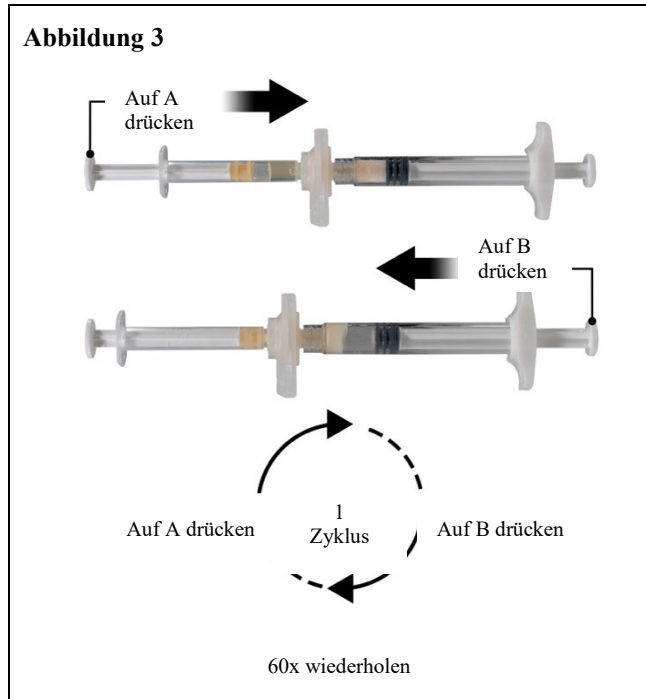
Den Verriegelungsknopf auf der Steckverbindung mit Zeigefinger und Daumen nehmen und (Abb. 2) zusammendrücken, bis man ein schnappendes Geräusch hört. Die zwei Spritzen werden dadurch verbunden. Es ist keine spezielle Haltung des Spritzensystems erforderlich, um die Steckverbindung zu aktivieren. Das Spritzensystem nicht verbiegen, da die Spritzen dadurch eventuell teilweise auseinandergeschraubt werden, was zum Auslaufen von Flüssigkeit führen kann.

Abbildung 2



Schritt 3

Die Spritzen waagrecht halten und flüssigen Inhalt von Spritze A in das in Spritze B enthaltene Leuprorelinacetat-Pulver geben. Das Produkt 60 Zyklen lang gründlich mischen, indem der Inhalt beider Spritzen in waagerechter Position vorsichtig hin- und hergeschoben wird (ein Zyklus ist ein Druck auf den Kolben der Spritze A und ein Druck auf den Kolben der Spritze B), um eine homogene, viskose Lösung zu erhalten (Abb. 3). Das Spritzensystem nicht verbiegen, da die Spritzen dadurch eventuell teilweise auseinandergeschraubt werden, was zum Auslaufen von Flüssigkeit führen kann.

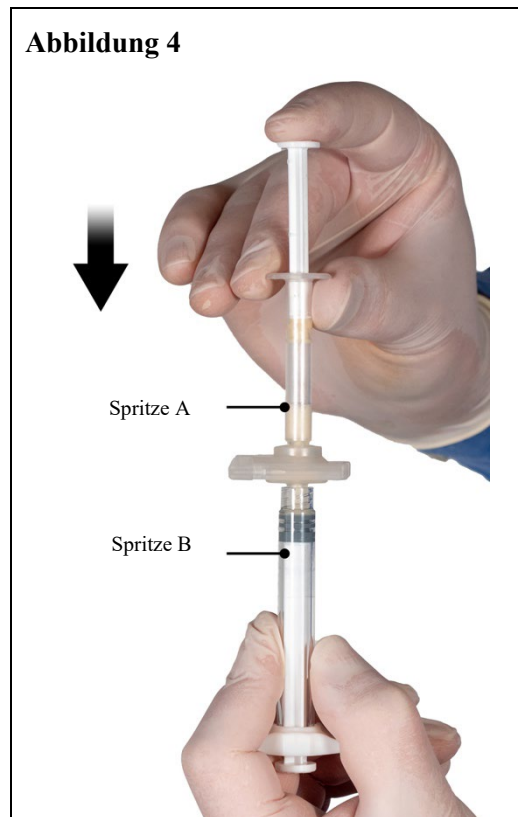


Nach sorgfältigem Vermischen entsteht eine viskose, farblose bis weiße oder blassbraune Lösung (weiße bis blassgelbe Farbtöne sind möglich).

Wichtig: Nach Mischen sofort mit nächstem Schritt fortfahren, da die Viskosität der hergestellten Lösung mit der Zeit zunimmt. Hergestelltes Produkt nicht in den Kühlschrank geben.

Anmerkung: Das Präparat muss nach diesem Verfahren gemischt werden. Durch Schütteln lässt sich KEINE verwendbare Mischung herstellen.

Schritt 4: Nach dem Mischen Spritzen senkrecht halten (Spritze B unten). Die Spritzen müssen fest aneinandergeschraubt sein. Ziehen Sie das gesamte Gemisch in die Spritze B (kurz, breite Spritze), indem Sie den Kolben der Spritze A hinunterdrücken und den Kolben der Spritze B leicht zurückziehen (Abb. 4).

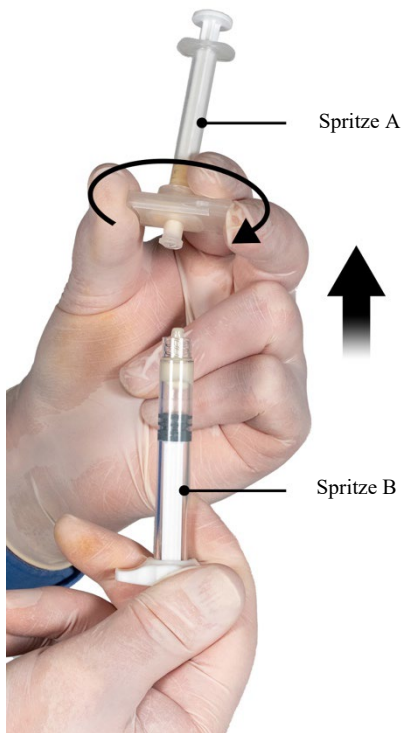


Schritt 5: Darauf achten, dass der Kolben der Spritze A vollständig hinuntergedrückt ist, die Steckverbindung halten und sie von der Spritze B abschrauben. Spritze A verbleibt mit der Steckverbindung verbunden (Abb. 5). Es darf keine Flüssigkeit auslaufen, weil sonst die Nadel nicht sicher schließend aufgeschraubt werden kann.

Anmerkung: Eine große oder mehrere kleine Luftblasen können im Präparat verbleiben und stellen kein Problem dar.

Bitte in dieser Phase keine Luftblasen aus Spritze B ausdrücken, da es zu einem Produktverlust kommen kann.

Abbildung 5



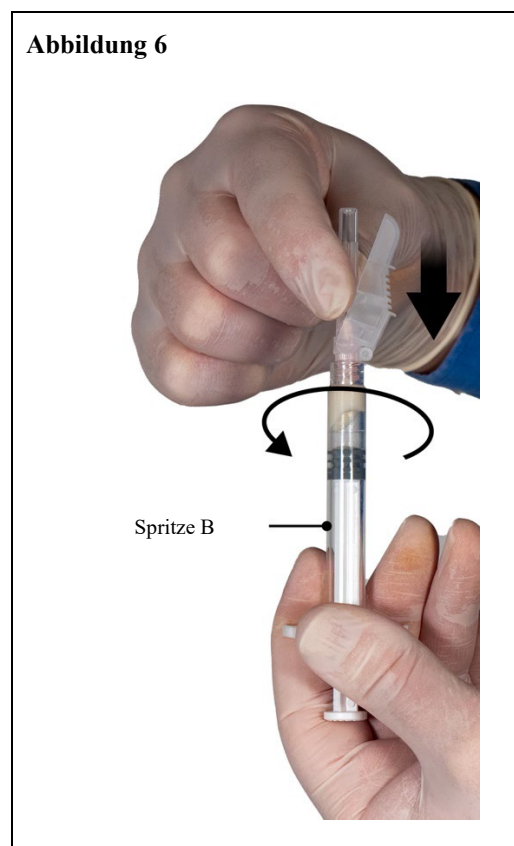
Schritt 6:

- Spritze B senkrecht halten und den weißen Kolben festhalten, um ein Auslaufen des Produktes zu vermeiden.
- Anschließend die Sicherheitsnadel an Spritze B durch Halten der Spritze und vorsichtiges Drehen der Nadel im Uhrzeigersinn anbringen, hierbei ist die Nadel etwa eine Dreivierteldrehung zu drehen, bis sie sitzt (Abb. 6).

Nicht überdrehen, da dies zum Brechen des Nadelansatzes und infolgedessen zum Auslaufen des Arzneimittels während der Injektion führen kann. Das Schutzschild kann auch beschädigt werden, wenn die Nadel mit zu viel Kraft eingeschraubt wird.

Wenn der Nadelansatz bricht oder beschädigt zu sein scheint oder wenn Flüssigkeit ausläuft, darf das Produkt nicht verwendet werden. Die beschädigte Nadel darf nicht ausgetauscht/ersetzt werden und das Arzneimittel darf nicht injiziert werden. Das gesamte Produkt ist sicher zu entsorgen.

Im Falle einer Beschädigung des Nadelansatzes muss ein neues Ersatzprodukt verwendet werden.

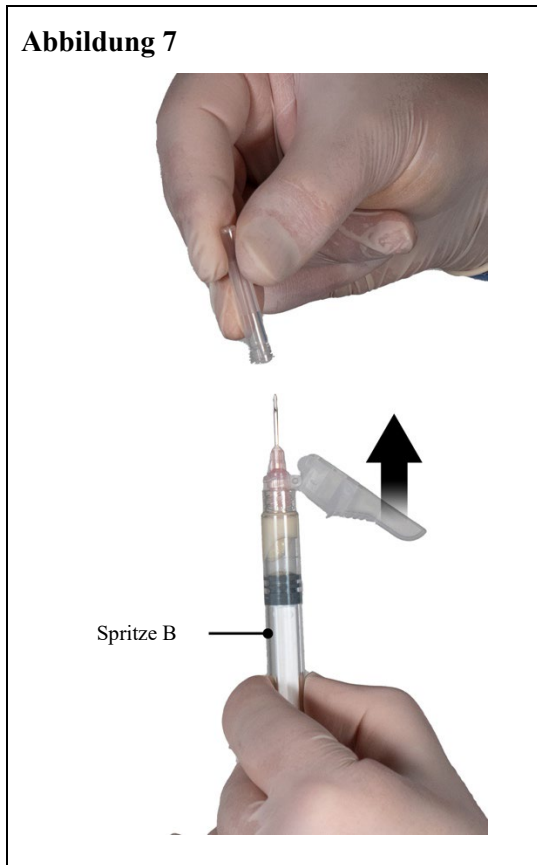


Schritt 7:

Vor Injektion die Schutzabdeckung von der Nadel wegdrücken und die Schutzkappe der Nadel abziehen (Abb. 7).

Wichtig: Vor Injektion sicherstellen, dass die Schutzabdeckung der Sicherheitsnadel nicht betätigt wird. Sollte der Nadelansatz beschädigt oder undicht sein, darf das Produkt NICHT verwendet werden. Die beschädigte Nadel sollte NICHT ersetzt werden und das Produkt sollte NICHT injiziert werden. Im Falle einer Beschädigung des Nadelansatzes ist ein anderes ELIGARD-Kit zu verwenden.


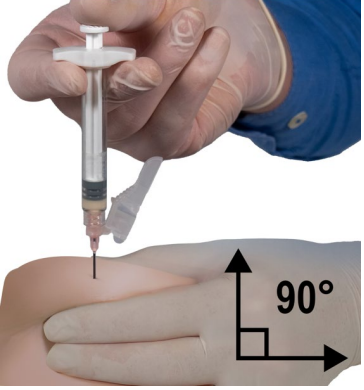
Abbildung 7



Schritt 8:

Vor der Anwendung große Luftblasen aus der Spritze B entfernen. Applizieren Sie das Produkt subkutan während die Schutzabdeckung von der Nadel ferngehalten wird.

Verabreichungsverfahren:

<ul style="list-style-type: none">• Eine Injektionsstelle am Bauch, am oberen Gesäß wählen oder an einer anderen Stelle mit ausreichend subkutanem Gewebe, die nicht übermäßig pigmentiert, knotig, lädiert oder behaart ist und nicht erst kürzlich benutzt wurde.• Den Bereich der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (nicht beiliegend) reinigen.• Mit Daumen und Zeigefinger die Haut um die Injektionsstelle greifen und sie zusammendrücken.	<p>Abbildung 8</p> 
<ul style="list-style-type: none">• Die Nadel mit der dominanten Hand zügig in einem Winkel von 90° zur Hautoberfläche einführen. Die Eindringtiefe hängt von der Menge und Fülle des subkutanen Gewebes und der Länge der Nadel ab. Nach dem Einstechen der Nadel die Haut loslassen.• Das Arzneimittel mit einem langsamen, gleichmäßigen Druck injizieren und den Kolben nach unten drücken, bis die Spritze leer ist. Sich vergewissern, dass die gesamte Menge des Produkts in Spritze B injiziert wurde, bevor man die Nadel entfernt.• Die Nadel zügig im gleichen 90°-Winkel zurückziehen, in dem man sie eingeführt hat, und dabei den Druck auf den Kolben aufrechterhalten.	

Schritt 9:

Schließen Sie die Schutzabdeckung nach der Applikation auf eine der folgenden Weisen.

1. Verschließen auf flacher Oberfläche

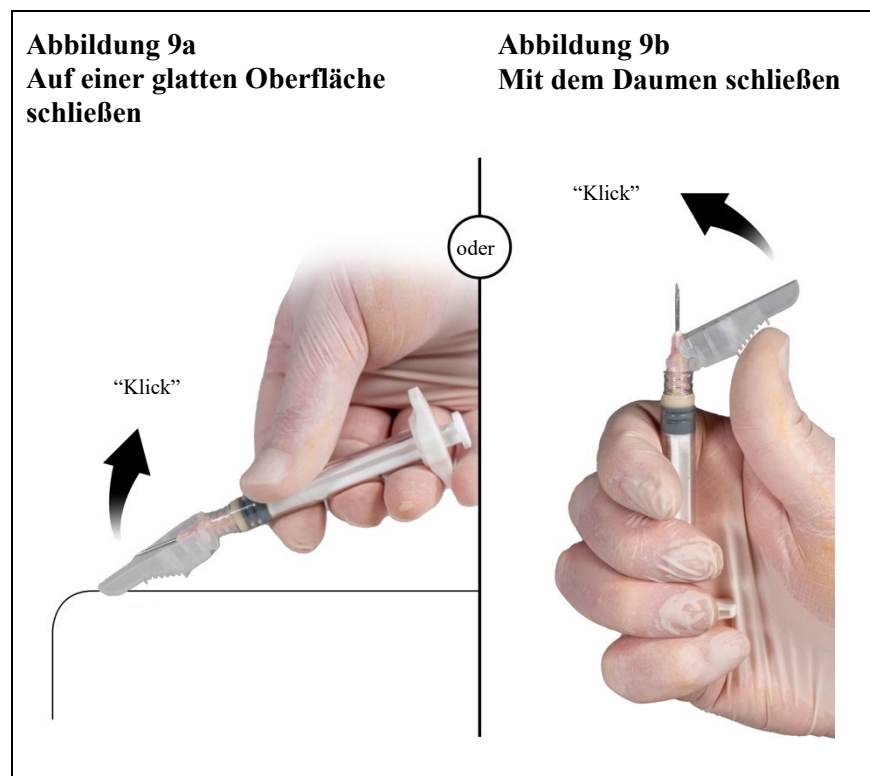
Drücken Sie die Schutzabdeckung mit dem Hebel nach unten auf eine glatte Oberfläche (Abb. 9a), um die Nadel zu bedecken und schließen Sie die Schutzabdeckung.

Ein hör- und fühlbares „Klick“ zeigt an, dass die Schutzabdeckung richtig geschlossen wurde. Eine geschlossene Schutzabdeckung umschließt die Nadel vollständig.

2. Verschließen mit Daumen

Verschieben Sie mit dem Daumen die Schutzabdeckung (Abb. 9b). Decken Sie die Nadelspitze ab und schließen Sie die Schutzabdeckung.

Ein hör- und fühlbares „Klick“ zeigt an, dass die Schutzabdeckung richtig geschlossen wurde. Eine geschlossene Schutzabdeckung umschließt die Nadel vollständig.



Sobald die Schutzabdeckung verschlossen ist, sofort Nadel und Spritze in einem vorschriftsmäßigen Spritzenbehälter entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali, 1,
I-20148 Mailand, Italien
Tel. +3902 48787.1
Fax +3902 40073747

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27226

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06. April 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten