

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutrate® Depot 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 3,75 mg Leuprorelinacetat (entsprechend 3,57 mg Leuprorelin).

1 ml rekonstituierte Suspension enthält 1,875 mg Leuprorelinacetat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Durchstechflasche enthält zwischen 1,3 und 2,2 mg (< 1 mmol) Natrium (in Form von Carmellosextrakt).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Pulver: weißes bis weißliches Pulver.

Lösungsmittel: klare, transparente Lösung. (pH 5,0–7,0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lutrate® Depot ist indiziert für die palliative Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakrebs.

4.2 Dosierung, und Art der Anwendung

Dosierung

Die üblicherweise empfohlene Dosis von Lutrate® Depot ist 3,75 mg, die in Form einer monatlichen Depotinjektion angeboten und einmal pro Monat in Form einer intramuskulären Injektion verabreicht wird.

Lutrate® Depot muss unter Aufsicht eines Arztes oder von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Die Dosis Lutrate® Depot, die zur dauerhaften Freisetzung von Leuprorelinacetat während eines Monats benötigt wird, ist in einer Depotformulierung enthalten. Das lyophilisierte Pulver muss rekonstituiert und monatlich als einfache intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die Injektion darf nicht intraarteriell oder intravenös erfolgen. Das in der Durchstechflasche enthaltene Lutrate® Depot mikrosphärische Pulver muss direkt vor der Verabreichung durch intramuskuläre Injektion rekonstituiert werden. Wie bei anderen häufig injizierten Arzneimitteln sollte die Injektionsstelle regelmäßig gewechselt werden.

Die Behandlung mit Lutrate® Depot sollte nicht abgebrochen werden, wenn die Erkrankung zurückgeht oder eine Besserung eintritt.

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Lutrate® Depot muss mit Hilfe regelmäßiger Messungen der Serumkonzentrationen von Testosteron und prostataspezifischem Antigen (PSA) kontrolliert werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass bei den meisten Patienten ohne Orchiektomie die Testosteronkonzentration in den ersten 4 Behandlungswochen ansteigt. Nach 3–4 Wochen

fiel die Konzentration und erreichte dann Kastrationsniveau. War dieses Kastrationsniveau (definiert als Testosteronkonzentration unter 0,5 ng/ml) erst erreicht, kam es während der Dauer der Behandlung zu keinen Veränderungen mehr.

Wenn ein Patient nicht optimal auf die Behandlung anspricht, dann sollte geprüft werden, ob die Testosteronkonzentration im Serum das Kastrationsniveau erreicht und beibehalten hat. Ein vorübergehender Anstieg der Konzentration saurer Phosphatase kann gelegentlich zu Beginn der Behandlung auftreten. Die Werte normalisieren sich in der 4. Behandlungswoche bzw. gehen dann nahezu auf die normalen Werte zurück.

Behandlungsdauer

Lutrate® Depot wird als monatliche intramuskuläre Injektion verabreicht.

Besondere Populationen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lutrate® Depot bei pädiatrischen Patienten ist nicht erwiesen. Darum wird die Anwendung von Lutrate® Depot bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, bis Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population vorliegen.

Schädigungen der Leber und der Nieren

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Lutrate® Depot bei Patienten mit Schädigungen der Leber oder der Nieren vor.

Ältere Patienten

In der klinischen Studie zu Lutrate® Depot lag das Durchschnittsalter der Probanden bei 71,6 ± 9,2 Jahren. Die gemachten Angaben beziehen sich also auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Lutrate® Depot in dieser Population.

Art der Anwendung

Lutrate® Depot darf nur intramuskulär verabreicht werden. Wenden Sie keine andere Art der Verabreichung an. Wurde es irrtümlich subkutan verabreicht, ist der Patient sorgfältig zu überwachen, da es für Lutrate® Depot keine Daten über andere Verabreichungswege neben dem intramuskulären Weg gibt. Instruktionen über die Rekonstitution des Medikaments vor der Verabreichung entnehmen Sie Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die aktive Substanz, LHRH-Analoga, oder Arzneistoffträger laut Abschnitt 6.1. Berichte über anaphylaktische Reaktionen auf synthetisches LHRH oder LHRH agonistische Analoga wurden in der medizinischen Literatur berichtet.

Vorherige Orchiektomie.

Lutrate® Depot darf bei Patienten mit Prostatakrebs und nachgewiesener spinaler Kompressionsverletzung oder spinaler Metastase nicht als einzige Behandlung eingesetzt werden.

Lutrate® Depot ist nicht zur Anwendung bei Frauen geeignet.

Lutrate® Depot ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Anfangsphase der Behandlung mit Lutrate® Depot kann es, wie bei der Behandlung mit anderen LHRH-Agonisten, zu einem vorübergehenden Anstieg der Testosteronwerte kommen. In einigen Fällen kann dies mit einem so genannten „Tumor-Flare“ oder einer Beschleunigung des Tumorwachstums einhergehen, was zur temporären Verschlechterung der Symptome des Prostatakrebses führt. Diese Symptome gehen bei Fortführung der Behandlung in der Regel zurück. Ein „Tumor-Flare“ kann sich in einigen Fällen in systemischen oder neurologischen Symptomen manifestieren (z. B. Knochenschmerzen...). Auch Fälle von Orchiatrophie und Gynäkomastie wurden bei anderen LHRH-Agonisten beschrieben.

Die Behandlung wird sofort abgesetzt, wenn der Patient Anzeichen von Symptomen entwickelt, die auf Anaphylaxe/anaphylaktische Reaktion schließen lassen (Dyspnoe, Asthma, Rhinitis, Angioneurotisches Ödem oder Glottis, niedrigen Blutdruck, Urticaria, Ausschlag, Pruritus oder interstitielle Lungenentzündung). Vor dem Beginn der Behandlung sind die Patienten zu informieren und darauf aufmerksam zu machen, dass sie die Behandlung absetzen und ihren Arzt aufsuchen müssen, wenn eines der obigen Symptome auftritt. Patienten, die eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Leuprorelin durchgemacht haben, sind genau zu überwachen und sollen nicht erneut mit Lutrate® Depot behandelt werden.

Bei Patienten, die mit Leuprorelinacetat behandelt wurden, wurden seltene Fälle von uretraler Obstruktion (mit oder ohne Hämaturie) und spinaler Kompressionsverletzungen oder tumoröser Wirbelsäulenläsionen beobachtet, die zu Lähmungen mit oder ohne tödliche Komplikationen führen können. Risikopatienten in Bezug auf uretrale Obstruktion, spinale Kompressionsverletzungen oder Wirbelsäulenläsionen durch Metastasen sollten während der ersten Behandlungswochen umsichtig und engmaschig beobachtet werden. Bei diesen Patienten sollte eine prophylaktische Behandlung mit Antiandrogenen in Betracht gezogen werden.

Sollte es zu urologischen/neurologischen Komplikationen kommen, müssen diese mit den entsprechenden Maßnahmen behandelt werden.

Es gibt ein erhöhtes Risiko depressiver Störungen (die schwer sein können) bei Patienten die einer Behandlung mit GnRH-Agonisten, wie zum Beispiel Leuprorelinacetat, unterzogen werden. Die Patienten sind entsprechend zu informieren und entsprechend zu behandeln, falls Symptome auftreten.

In der medizinischen Literatur liegen Berichte vor, laut derer es bei Männern, die sich einer Orchiektomie unterzogen haben oder die mit LHRH-Agonisten behandelt wurden, zu einer verringerten Knochendichte kam. Der Knochenschwund kann gelindert werden, wenn eine Begleitbehandlung mit Antiandrogenen vorgenommen wird. Diese Begleitbehandlung steigert je-

doch das Risiko anderer Nebenwirkungen wie Blutgerinnsel und Ödeme. Wenn ein Antiandrogen über einen längeren Zeitraum verabreicht wird, sollte besonders auf die Gegenanzeigen und Sicherheitshinweise bei Langzeitanwendung geachtet werden. Patienten, in deren Anamnese Osteoporose auftritt oder die dafür Risikopatienten sind, sollten während der Behandlung mit Leuprorelinacetat besonders und engmaschig überwacht werden.

Nach der Anwendung von Leuprorelinacetat wurden Leberfunktionsstörungen und Gelbsucht mit erhöhten Leberwerten berichtet. Deshalb sollten engmaschige Kontrollen durchgeführt und wenn nötig entsprechende Maßnahmen ergriffen werden.

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Lutrate® Depot muss anhand klinischer Parameter und durch die regelmäßige Messung der Serumwerte von Testosteron und PSA kontrolliert werden.

Bei den Patienten kann es zu Veränderungen im Stoffwechsel (z. B. Glukoseintoleranz oder Verschlechterung einer bestehenden Diabetes), Bluthochdruck, Gewichtsveränderungen und Kardiovaskulärleiden ausgesetzt sein. Wie bei einem derartigen Medikament zu erwarten ist, kann sich Diabetes entwickeln oder verstärken, deswegen ist für Diabetespatienten häufigere Überwachung der Blutglukose während einer Behandlung mit Lutrate® Depot erforderlich. Risikopatienten in Bezug auf Stoffwechselerkrankungen oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollten vor Behandlungsbeginn genau untersucht und bewertet sowie während der Androgen- unterdrückenden Therapie entsprechend überwacht werden.

Eine Langzeit-Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von bzw. Risikofaktoren für QT-Verlängerungen und bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), muss das Nutzen/Risiko-Verhältnis und dabei die Möglichkeit einer Torsade de pointes von Lutrate® Depot sorgfältig abgewogen werden.

Die Behandlung mit Leuprorelinacetat hat eine Hemmung des Hypophyse-Gonaden-Systems zur Folge. Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen der gonadotropen Hypophyse und gonadalen Funktion, die während und nach der Behandlung mit Leuprorelinacetat durchgeführt werden, könnten beeinflusst werden.

Bei Patienten, die mit Leuprorelinacetat behandelt wurden, wurde eine erhöhte Thromboplastinzeit berichtet.

In Zusammenhang mit der Verabreichung von Leuprorelinacetat wurden Schlaganfälle berichtet. Diese Fälle traten bei Patienten auf, in deren Anamnese Schlaganfälle, Epilepsie, zerebrovaskuläre Störungen, Anomalien oder Tumore im Zentralnervensystem berichtet wurden, oder bei solchen, die Begleitmedikamente einnahmen, die mit Schlaganfällen in Verbindung gebracht werden, wie z.B Bupropion und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs). Ebenfalls wurden Anfälle bei Patienten, bei

denen die vorerwähnten medizinischen Zustände fehlten, berichtet.

Leuprorelinacetat sollte in Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz), Thromboembolien, Ödemen, Depressionen und Hypophyseninfarkt unsichtig angewandt werden.

Leuprorelinacetat ist bei Patienten mit bekannten Blutungsstörungen, Thrombozytopenie oder bei Behandlung mit Antikoagulationsmitteln mit Vorsicht einzusetzen. Sportler sollten Vorsicht walten lassen, da Lutrate® Depot einen Bestandteil enthält, der bei Dopingkontrollen ein positives Testergebnis liefern kann.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Leuprorelinacetat wurden auf pharmakokinetischen Grundlagen keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt. Da Leuprorelinacetat jedoch ein Peptid ist, das, wie in spezifischen Studien festgestellt, vorwiegend von Peptidase und nicht von Cytochrom-P450-Enzymen abgebaut wird, und das Arzneimittel nur zu 46% an Plasmaproteine gebunden wird, werden keine pharmakokinetischen Medikamentenwechselwirkungen erwartet.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QTc-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Lutrate® Depot mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die Torsades de pointes hervorrufen können wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Quinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Lutrate® Depot ist nicht für die Anwendung bei Frauen geeignet.

Die Verabreichung von Leuprorelinacetat an Schwangere kann den Fötus schädigen. Daher kann es bei einer Verabreichung während der Schwangerschaft zu spontanem Abort kommen.

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

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen können aufgrund von verschlechtertem Sehvermögen und Schwindelgefühl beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Wenn nicht anders angegeben, basiert das folgende Sicherheitsprofil von Lutrate® Depot auf den Ergebnissen einer klinischen Phase-III-Studie, in der Patienten mit Prostatakrebs mit jeweils sechs intramuskulären Verabreichungen einmal monatlich von Lutrate® Depot behandelt und 26 Wochen lang beobachtet wurden. Die meisten Nebenwirkungen, die auftraten, waren jene, die in der Regel in Zusammenhang mit testosteronehemmenden Therapien berichtet werden.

Die am häufigsten in Zusammenhang mit Lutrate® Depot berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizungen an der Injektionsstelle, Nachtschweiß und Kopfschmerzen.

Die folgenden Nebenwirkungen aus klinischen Studien werden unten nach Systemorganklasse und abfallender Häufigkeit zusammengefasst (sehr häufig: ≥ 1/10; häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10; gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100; selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000; sehr selten: < 1/10.000; nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Was die Schwere angeht, so waren 98% aller Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Behandlung leicht oder moderat. Neunundachtzig Prozent (89%) der Hitzewallungen wurden als leicht, neun Prozent (9%) als moderat berichtet. Zwei Fälle von Hitzewallungen (0,2%) wurden als schwer berichtet.

Insgesamt wurden während der Studie von 29 Patienten (18,1%) 35 lokale Nebenwirkungen an der Injektionsstelle berichtet.

Die lokalen Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Lutrate® 3,75 mg sind dieselben, die üblicherweise bei ähnlichen Produkten, die ebenfalls intramuskulär verabreicht werden, auftreten. Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizung an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle und Hautrötungen waren die am häufigsten berichteten. Gelegentlich berichtete Nebenwirkung

Tabelle 1: Anzahl und Häufigkeit der UEs während der Behandlung mit Lutrate® Depot 3,75 mg

Kategorie	
Systemorganklasse	
Häufigkeit:	
Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen	
Häufig:	Gesteigerter Appetit
Gelegentlich:	Anorexie, Hypercholesterinämie, Hyperlipoproteinämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Schlafstörungen, Insomnia, Libido vermindert, Stimmungsänderungen und Depression*

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schläfrigkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Schwindel
Gefäßkrankung	
Sehr häufig:	Hitzewallungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Schmerzen im Unterbauch, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hyperhidrose, Nachtschweiss, kalter Schweiß
Gelegentlich:	Periorbitalödem, Urtikaria, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Arthralgie, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege	
Gelegentlich:	Harnverhaltung, Harninkontinenz, Pollakisurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Erektionsstörungen
Gelegentlich:	Brustschwellung, Brustspannen, Ejakulationsstörungen
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt:	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Ermüdung, Asthenie, Fieber, lokale Nebenwirkungen (siehe Tabelle 2)
Gelegentlich:	Kraftlosigkeit, Hitze- und Kältegefühl, Gefühl der Zerfahrenheit
Untersuchungen	
Gelegentlich:	Erhöhter AST-Wert, erhöhter ALT-Wert, erhöhtes Bilirubin, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase

Tabelle 2: Prozentsatz der Patienten mit lokalen Nebenwirkungen während der Behandlung mit Lutrate® Depot

Primäre Systemorganklasse* Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Patienten mit entsprechenden lokalen Nebenwirkungen
	%
Häufig	
Schmerzen an der Injektionsstelle	8,1
Injektionsstelle gereizt	4,4
Beschwerden an der Injektionsstelle	1,9
Erythem an der Injektionsstelle	1,3
Blauer Fleck an der Injektionsstelle	1,3
Gelegentlich	
Reaktion an der Injektionsstelle	0,6
Schwellung an der Injektionsstelle	0,6
Verletzung an der Injektionsstelle	0,6
Blutung an der Injektionsstelle	0,6

* Probanden können in mehr als einer Kategorie auftauchen.

gen waren Reaktionen an der Injektionsstelle, Schwellungen, Verletzungen und Blutungen (Tabelle 2).

Bei wiederholter Verabreichung von Lutrate® Depot wurden Schwellungen (0,6%), Schmerzen (0,6%), Bluterguss (0,6%) und Reizung (0,6%) als wiederkehrende lokale Nebenwirkungen berichtet. Diese Fälle wurden alle als unbedenklich und leicht eingestuft.

Keiner der Patienten hat die Behandlung aufgrund von lokalen Nebenwirkungen abgebrochen.

In der klinischen Phase-I-Studie (CRO-02-43), bei der gesunden Probanden eine einfache Dosis Lutrate® Depot GP-Pharm 7,5 mg verabreicht wurde, wurde ein Fall von Gewebeverhärtung an der Injektionsstelle berichtet.

Weitere Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit der Behandlung mit Leuprorelinacetat berichtet wurden, waren: Impotenz, verminderte Libido (beides pharmakologische Folgen des Testosteronentzugs), peripheres Ödem, Lungenembolie, Palpitation, Myalgie, Muskelschwäche, Schüttelfrost, Dyspnoe, peripherer Schwindel, Ausschlag, Amnesie, Sehstörungen und Hautbeschwerden. Nach der Verabreichung sowohl von langfristig als auch kurzfristig wirkenden LHRH-Agonisten wurde selten ein Infarkt an bereits bestehendem Hypophysenadenom berichtet. Es liegen seltene Berichte von Thrombozytopenie und Leukopenie vor. Außerdem wurden Veränderungen in der Glukosetoleranz berichtet.

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 BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de).

4.9 Überdosierung

Es bestehen keine klinischen Erfahrungen mit den Wirkungen einer akuten Überdosierung von Lutrate® Depot oder Leuprorelinacetat. In klinischen Studien mit täglichen subkutanen Dosierungen von Leuprorelinacetat bei Patienten mit Prostatakrebs verursachten Dosen bis 20 mg/Tag bis zu zwei Jahre lang keine Nebenwirkungen, die von denen bei einer Dosierung von 1 mg/Tag abweichen.

In Tierstudien riefen Dosen, die bis zu 500 mal höher waren als die für die Anwendung beim Menschen empfohlene Dosierung, Dyspnoe, verminderte Aktivität und lokale Reizungen an der Injektionsstelle hervor. Bei einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht werden und es wird eine symptomatische und unterstützende Behandlung empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie; Hormone und verwandte Therapie; Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga. ATC-Code: L02AE02.

Die chemische Bezeichnung von Leuprorelinacetat ist 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-ethylamid.

Leuprorelinacetat hat bei oraler Verabreichung keine Wirkung, da es über eine schlechte Membran-Permeabilität verfügt und durch proteolytische Magenenzyme nahezu vollständig inaktiviert wird.

Leuprorelinacetat hat die Eigenschaften eines wirksamen LHRH-Agonisten, wenn es kurzzeitig und periodisch verabreicht wird.

Werden LHRH-Analoga jedoch durchgehend und nicht periodisch verabreicht, lösen sie eine Hemmung der Gonadotropinsekretion und eine Unterdrückung der Steroidbildung aus.

Durch die Bindung an die LHRH-Rezeptoren der Hypophyse führt Leuprorelinacetat zu einem anfänglichen Anstieg der Konzentration an luteinisierendem Hormon (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Blut, was zu einem akuten Anstieg der Testosteron- und Dihydrotestosteron-Werte führt. Innerhalb von fünf bis acht Tagen nach der Verabreichung bewirken LHRH-Analoga jedoch eine Desensibilisierung des LHRH-Rezeptor-Systems und/oder eine Korrektur der Hypophysenaktivität nach unten. Da sich auf der Zelloberfläche weniger Rezeptoren befinden, sinkt die Stimulation der Zellen und dadurch wird weniger Gonadotropin synthetisiert und freigesetzt. Nach mehreren Behandlungswochen mit LHRH-Agonisten ist die Sekretion von LH und FSH schließlich unterdrückt. Das Resultat war, dass Leydig-Zellen in den Testes aufgehört haben, Testosteron zu produzieren und die Serumkonzentration von Testosteron innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Behandlungsbeginn auf Kastrationsniveau (unter 0,5 ng/ml) fiel.

In eine offene, multizentrische, klinische Studie mit multiplen Dosen Lutrate® Depot, wurden 160 Patienten mit Prostatakrebs eingeschlossen, die zuvor keine systemische Krebstherapie, Hormontherapie zur Behandlung des Prostatakrebses, Prostatachirurgie bzw. Orchiektomie erhalten haben. Die Studienziele waren, die Wirksamkeit und Sicherheit von Lutrate® Depot zu bewerten, wenn dieses Patienten mit Prostatakrebs verabreicht wird, denen mit Androgenentzug geholfen werden könnte. Lutrate® Depot wurde in 6 monatlichen intramuskulären Dosen verabreicht.

Die Testosteron-Werte wurden 168 Tage lang an verschiedenen Tagen kontrolliert. Wie erwartet stiegen die durchschnittlichen Testosteron-Werte gegenüber der Baseline ($4,119 \pm 1,341$ ng/ml) nach der ersten Injektion schnell an und erreichten am dritten Tag Spitzenwerte (C_{max}) von $6,598 \pm 2,249$ ng/ml. Nach Erlangen der Spitzenwerte fielen die Testosteron-Werte und an Tag 21 hatten 78,7 % der auswertbaren Patienten medizinische Kastration erreicht (definiert als Testosteron-Wert unter 0,5 ng/ml). An Tag 28 hatten 96,8 % der Patienten Kastrationsniveau erreicht und 73,1 % wiesen Werte $\leq 0,2$ ng/ml auf (Abbildung 1).

Zu den sekundären Wirksamkeitseindpunkten zählte die Bestimmung der Serumkonzentrationen von LH, FSH und PSA. An Tag 14 und Tag 4 nach der ersten Injektion von Lutrate® Depot war die durchschnittliche Serumkonzentration von LH und FSH unter den Baseline-Wert gesunken. Ab Tag 28 bis zum Ende der Studie blieben die Konzentrationen deutlich unter den Baseline-Werten. Im Laufe der Behandlung sank die durchschnittliche Serumkonzentration von PSA nach und nach (erster Monat) und blieb dann bis zum Ende der Studie konstant unter dem Baseline-Niveau. Es wurden je-

doch während der gesamten Studie starke interindividuelle Schwankungen bezüglich der PSA-Konzentrationen beobachtet.

Die Häufigkeit der akuten auf die chronische Reaktion war 10,5% und die Häufigkeit der Testosterondurchbruchreaktion lag bei 11,8%. Testosteronbezogene negative Vorkommnisse, die auf klinisches Testosteronaufflammen schließen lassen (Harnverhaltung, Rückenmarkskompression oder Verschärfung von Knochenschmerzen) wurden bei keinem der Patienten mit Testosterondurchbruchwirkung beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach drei Injektionen Lutrate® Depot einmal monatlich waren bei einer Stichprobenanzahl von Prostatapatienten ($n = 12$) die maximalen Plasmakonzentrationen von Leuprorelinacetat in den drei Zyklen ähnlich. Nach der ersten Verabreichung (Tage 0–28), lag C_{max} bei $13.145,6 \pm 3.070,6$ pg/ml. Die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen von C_{max} (T_{max}) lag bei 0,04 Tagen, bzw. 0,96 h (Bereich 0,96–4,08 h).

Verteilung

Mit Lutrate® Depot wurde keine Studie zur Verteilung des Arzneimittels durchgeführt. Bei gesunden, männlichen Freiwilligen lag das Steady-State-Volumen der Verteilung von Leuprorelinacetat nach intravenöser Bolusinjektion (IV) einer 1,0 mg Dosis bei 27 L. *In vitro* lag die Bindung an menschliches Plasmaprotein zwischen 43% und 49%.

Biotransformation

Mit Lutrate® Depot wurde keine Studie zur Metabolisierung des Arzneimittels durchgeführt. Bei gesunden, männlichen Freiwilligen zeigte ein 1,0 mg intravenös verabreichter Bolus Leuprorelinacetat, dass die durchschnittliche systemische Clearance bei 7,6 l/h lag und die terminale Halbwertszeit bei etwa 3 Stunden, wobei ein Kompartiment-Modell eingesetzt wurde.

Leuprorelin soll in kleinere inaktive Peptide abgebaut werden, die ausgeschieden oder weiter katabolisiert werden können.

Elimination

Mit Lutrate® Depot wurde keine Studie zur Ausscheidung des Arzneimittels durchge-

führt. Nach der Verabreichung von Leuprorelinacetat an 3 Patienten wurden weniger als 5 % der Dosis als ursprüngliches Arzneimittel und M-I Metabolit im Urin wiedergefunden.

Spezielle Populationen

Schädigungen der Leber und der Nieren

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik des Arzneimittels bei Patienten mit Schädigungen der Leber oder der Nieren vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

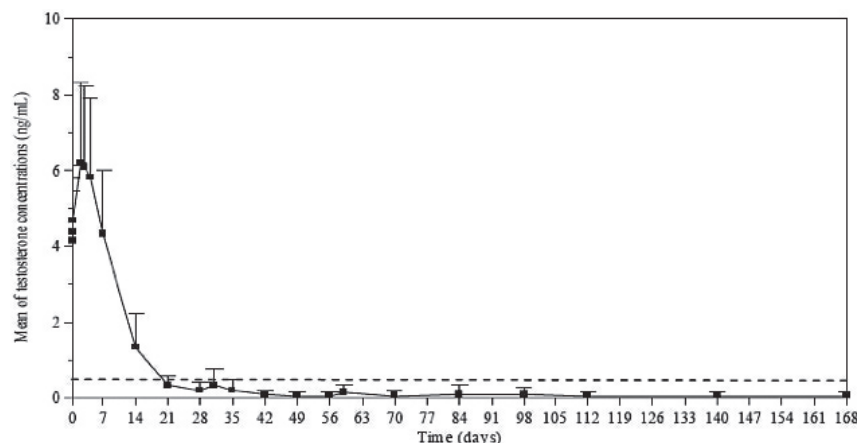
Nicht-klinische Daten, basierend auf üblichen Studien, die mit Leuprorelinacetat zur Sicherheitpharmakologie, Toxizität bei wiederholter Dosierung und Genotoxizität durchgeführt wurden, ließen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen.

Wie aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften zu erwarten, zeigten nicht-klinische Studien Wirkungen auf das Fortpflanzungssystem, die sich als reversibel erwiesen. In Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Leuprorelinacetat keine Teratogenität. Bei Kaninchen wurde jedoch Embryotoxizität/Letalität verzeichnet.

Studien, die zur Karzinogenität mit subkutan verabreichtem Leuprorelinacetat (0,6 bis 4 mg/kg/Tag) an Ratten durchgeführt wurden, zeigten einen dosisabhängigen Anstieg von Hypophysenadenomen. Außerdem konnte ein bedeutender aber nicht dosisabhängiger Anstieg von Inselzelladenomen bei Weibchen oder Adenome der testikulären interstitiellen Zellen bei Männchen beobachtet werden, wobei dies in der Gruppe mit niedriger Dosierung am häufigsten der Fall war. Die Verabreichung von Leuprorelinacetat zog eine Wachstumshemmung bei bestimmten hormongesteuerten Tumoren nach sich (Prostataatome bei männlichen Noble und Dunning Ratten und DMBA-induzierte Brusttumore bei weiblichen Ratten). Bei Studien zur Karzinogenität, die an Mäusen durchgeführt wurden, konnten solche Wirkungen nicht festgestellt werden. Mit Lutrate® Depot wurden keine Untersuchungen zur Karzinogenität durchgeführt.

Studien mit Leuprorelinacetat zeigten, dass das Produkt in einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen keine mutagenen

Abbildung 1: Durchschnittlicher (\pm SA) Testosteron-Wert im Plasma während der Behandlung mit sechs monatlichen intramuskulären Dosen Lutrate® Depot 3,75 mg



Eigenschaften aufwies. Mit Lutrate® Depot wurden keine Untersuchungen zur Mutagenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des Lyophilisats (Durchstechflasche)

- Polysorbat 80
- Mannitol (Ph. Eur.) (E-421)
- Carmellose-Natrium (E-466)
- Triethylcitrat
- Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (50 : 50) (PLGA)

Bestandteile des Lösungsmittels (Fertigspritze):

- Mannitol (Ph. Eur.) (E-421)
- Natriumhydroxid (zur pH-Anpassung)
- Salzsäure (zur pH-Anpassung)
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Das Pulver darf nur mit dem sterilen Lösungsmittel aus der beiliegenden Fertigspritze gemischt werden. Es darf kein anderes Lösungsmittel zur Rekonstitution verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet 3 Jahre.

Nach der Rekonstitution des Pulvers mit dem Lösungsmittel muss die Suspension sofort verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

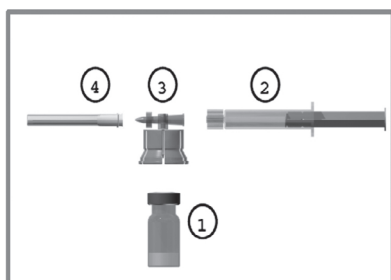
Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die vermarktete Packung enthält:

1. Eine (1) Durchstechflasche aus Glas vom Typ I mit 3,75 mg Leuprorelinacetat als gefriergetrocknetes Pulver, versiegelt mit einem Brombutyl-Stopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium.
2. Eine (1) Fertigspritze vom Typ I mit 2 ml Lösungsmittel, versiegelt mit einer Elastomer-Kappe.
3. Ein (1) Polykarbonat-/HDPE Adapter-system
4. Eine (1) sterile Injektionsnadel mit 20 Gauge.



6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Art der Verabreichung

Die Lutrate® Depot-Ampulle mit mikrosphärischem Pulver ist unmittelbar vor der Abreicherung durch intramuskuläre Injektion zu rekonstituieren. Stellen Sie sicher dass dabei aseptisch vorgegangen wird. Die rekonstituierte Lösung ist eine Suspension von milchig weißem Aussehen.

Zur Rekonstitution von Lutrate® Depot darf kein anderes Lösungsmittel verwendet werden.

Das Produkt muss vor der Verabreichung auf Zimmertemperatur gebracht werden. Die Rekonstitution von Lutrate® Depot ist gemäß nachfolgenden Anweisungen durchzuführen:



Nehmen Sie die blaue Kappe von der Ampulle ab.



Das Adaptersystem an der Ampulle (am violetten Teil) so anbringen, dass das Klicken beim Einrasten zu hören ist.



Den weißen Fingergriff an der Spritze, die das Verdünnungsmittel enthält, anbringen. Die Gummikappe von der Spritze abnehmen und sie am Adaptersystem anbringen.



Halten Sie die Spritze und die Ampulle fest verbunden in aufrechter Stellung, drücken Sie den Kolben langsam, um die ganze Verdünnung in die Ampulle zu transferieren.



Mit immer noch mit der Ampulle verbundener Spritze die Ampulle etwa eine Minute lang sanft schütteln, bis eine gleichförmige milchig weiße Suspension erhalten wird.



Drehen Sie das System um und ziehen Sie den Kolben sorgfältig auf, um die Medikamentsuspension von der Ampulle in die Spritze zu ziehen.



Die Spritze und die Nadel vom Adaptersystem abnehmen, indem Sie den oberen Teil des Adapters gegen den Uhrzeigersinn drehen. Das Medikament ist damit verabreichungsbereit.



Die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer reinigen und die Haut trocknen lassen. Die Suspension intramuskulär in den oberen äußeren Quadranten des Gluteus injizieren.

Etwas vom Produkt kann an der Ampullenwand anlegen oder Klumpen bilden. Das ist normal. Während der Produktentwicklung wird die Ampulle mit überschüssigem Produkt gefüllt um sicherzustellen, dass eine endgültige Dosis von 3,75 mg Leuprorelinacetat verabreicht wird.

Das Produkt ist zur einmaligen Injektion bestimmt. Eine verbleibende Lösung ist zu entsorgen.

Das restliche nicht verbrauchte Medikament oder Abfälle sind gemäß den lokalen Vorschriften zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GP PHARM, S.A.
Pol. Ind. Els Vinyets – Els Fogars, Sector 2
Carretera comarcal 244, km 22
08777 Sant Quintí de Mediona
Spanien

Mitvertrieb
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 17
82166 Gräfelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

79801.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.05.2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig