1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trenantone®-Gyn 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Eine Zweikammerspritze enthält 5,0 mg Carmellose-Natrium.
Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 pro Zweikammerspritze.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trenantone-Gyn wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet:

- Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung in den Eierstöcken angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.

- Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der Hormonbildung in den Eierstöcken angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einmal dreimonatlich 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel, subkutan oder intramuskulär applizieren.

Kinder und Jugendliche
Für die Anwendung bei Kindern mit Pubertas praecox stehen die 1-Monats-Depots Enantone Monats-Depot oder Enantone-Paed Montas-Depot 1,88 mg und das 3-Monats-Depot Trenantone zur Verfügung.

Art der Anwendung

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

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

Trenantone-Gyn wird subkutan oder intramuskulär injiziert. Die Injektionsstelle ist dreimonatlich zu wechseln.

Die Dauer der Anwendung ist auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen. Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Dazu gehört die Bestimmung der Knochendichte vor Beginn einer eventuellen Wiederholungstherapie.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere synthetische GnRH-Analoga, gegen Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Suspensionsmittels.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

Einfluss auf die Knochendichte
Die Anwendung von GnRH-Agonisten verursacht in einem 6-monatigen Behandlungszeitraum wahrscheinlich durchschnittlich eine monatliche Abnahme der Knochendichte um 1 %. Jede 10 %ige Abnahme der Knochendichte führt zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung des Frakturrisikos.
Wenn nach einer vorausgegangenen Behandlung mit GnRH-Agonisten Symptome wieder auftreten, sollte vor einer weiteren Behandlung mit Trenantone-Gyn abgesichert werden, dass die Knochendichte im Normalbereich liegt.

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

Endometriose Indikation
Bei Patientinnen, die Leuprorelin zur Behandlung einer Endometriose erhielten, zeigte sich, dass eine zusätzliche Hormonersatztherapie den Verlust der Knochendichte und vasomotorische Symptome verhindert. Bei Monotherapien soll Leuprorelinacetat nicht länger als 6 Monate angewendet werden, da es sonst zu einem erhöhten Risiko einer Abnahme der Knochendichte kommt. Durch die zusätzliche Anwendung einer Hormonersatztherapie (HRT - Gestagen und/oder Östrogen) mit Leuprorelinacetat kann die Abnahme der Knochendichte und vasomotorische Symptome reduziert werden. Bei einer gemeinsamen Anwendung sollten die Risiken in einem Zeitraum bis zu 12 Monaten, wenn klinisch angemessen, für jedes Arzneimittel berücksichtig werden.

Symptomatische Uterus myomatosus Indikation
Leuprorelinacetat soll nicht länger als 6 Monate angewendet werden, da es sonst zu einem erhöhten Risiko einer Abnahme der Knochendichte kommt.

Wenn die Anwendung von Leuprorelinacetat wieder aufgenommen wird, soll die Veränderungen der Knochenparameter genau verfolgt werden.

Für Patientinnen mit bereits bestehender Osteoporose oder mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose (z. B. chronischer Alkoholmissbrauch, Raucherinnen, Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die die Knochendichte vermindern, wie Antikonvulsiva oder Kortikoide, Familienanamnese mit Osteoporose, Mangelernährung, etwa bei Anorexia nervosa) liegen keine speziellen Daten vor. Es ist wahrscheinlich, dass die Abnahme der Knochendichte für Patientinnen schädlichere Auswirkungen hat. Daher sollte bei diesen Patientinnen eine Behandlung mit Leuprorelin individuell geprüft und nur begonnen werden, wenn nach einer sehr sorgfältigen Beurteilung die Vorteile der Behandlung im Vergleich zu den Risiken überwiegen. Es sollten zusätzliche Maßnahmen in Betracht gezogen werden, um der Abnahme der Knochendichte entgegenzuwirken.

Metabolische Veränderungen und kardiovaskuläres Risiko
Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass die Hemmung der körpereigenen Sexualhormonproduktion, wie z.B. während einer Gonadotropin-(Östrogen)-Deprivation (z.B. während der Menopause), zu einer Veränderung des Stoffwechsels (Herabsetzung der Glukosetoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus) führt und dass ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8). Prospektive Daten bestätigten jedoch den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nicht. Hochrisikopatientinnen für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit Trenantone-Gyn angemessen überwacht werden.
Zu den möglichen metabolischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten auftreten können, zählt auch eine Fettlebererkrankung.

Schmier- und Entzugsblutungen
In den ersten Wochen der Behandlung mit Trenantone-Gyn können bei einigen Patientinnen vaginale Blutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität auftreten. Diese Blutungen sind vermutlich Blutungen aufgrund des Östradiolentzugs und kommen üblicherweise von selbst zum Stillstand. Falls die Blutungen fortdauern, sollte die Ursache untersucht werden. Normalerweise tritt 1 - 2 Monate nach Therapiebeginn eine Amenorrhoe ein. In wenigen Fällen wurde das Auftreten einer Schmierblutung beobachtet. Während der Behandlung kann es zu starken vaginalen Blutungen kommen. Anomalien sollten genau beobachtet und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.
Schwere vaginale Blutungen, die vor der Applikation mit Leuprorelinacetat vorliegen, müssen diagnostiziert und behandelt werden.

Patientinnen mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

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

Die Dauer der Behandlung sollte ohne sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

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

Wie bei anderen GnRH-Agonisten kann bei gleichzeitiger Anwendung von Trenantone-Gyn mit Gonadotropinen ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten.

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.

Vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

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.

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut
Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Leuprorelin wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut hin überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome solcher Reaktionen auftreten, sollte Leuprorelin sofort abgesetzt und ggf. eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

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

Die Anwendung von Trenantone-Gyn kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

Die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, kann aufgrund von Ermüdungserscheinungen und Schwindel beeinträchtigt sein, die als mögliche Nebenwirkungen der Behandlung auftreten oder Folgen der zugrundeliegenden Erkrankungen sein können.

4.8 Nebenwirkungen

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

Aufgrund des Entzugs der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Frauen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten	Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, z. B. Urtikaria), anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt	Atembeschwerden, Schüttelfrost
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Erhöhter Appetit
Häufig	Appetitverminderung, Gewichtszunahme
Nicht bekannt	Metabolisches Syndrom (inklusive Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz), Steatosis hepatis

Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Stimmungsschwankungen, Depression, Schlafstörungen
Gelegentlich	Nervosität
Nicht bekannt	Suizidgedanken, Suizidales Verhalten, Suizidversuch
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Parästhesien/Taubheitsgefühl, Schwindel
Gelegentlich	Migräneartige Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen
Sehr selten	Vorübergehende Geschmacksveränderungen, Hypophysenblutungen Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über einen Hypophyseninfarkt nach der ersten Verabreichung von Trenantone-Gyn bei Patientinnen mit Hypophysenadenom (Geschwulst der Hirnanhangdrüse) berichtet.
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Herzklopfen, Kreislaufschwäche
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Häufig	Lymphödem
Sehr selten	Blutdruckerhöhung bzw. –senkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Gelegentlich	Atembeschwerden
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenentzündung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich	Durchfall, Verstopfung, abdominelle Beschwerden, Flatulenz/Blähungen
Affektionen der Leber und Gallenblase	
Gelegentlich	Abnormer Leberfunktionstest, gewöhnlich vorübergehend
Nicht bekannt	Abnorme Leberfunktion (inkl. Gelbsucht)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Juckreiz, Veränderung der Kopf- oder Körperbehaarung (Abnahme/Zunahme), Akne, trockene Haut, Hyperhidrosis
Gelegentlich	Kreisrunder Haarausfall
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme, Bullöse Dermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig	Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschwäche
Gelegentlich	Muskelschmerzen
Sehr selten	Gliederschmerzen
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung, Osteoporose (inklusive vertebrale Frakturen)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Schmierblutungen, Veränderung/Abnahme der Libido, trockene Vagina, Größenab- oder -zunahme der Brust
Häufig	Vaginitis, Ausfluss, Mastodynie, Brustatrophie
Nicht bekannt	Vaginale Blutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Schwitzen
Häufig	Ödeme, Müdigkeit, Benommenheit; lokale Hautreaktionen an der Einstichstelle (z.B. Verhärtung, Rötung, Schmerzen, Abszesse, Schwellung, Knoten- und Nekrosenbildung), die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden.
Gelegentlich	Schwächegefühl oder Asthenie
Sehr selten	Brustkorbschmerzen
Untersuchungen	
Gelegentlich	Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt	Es wurde über ein Ansteigen des Serumcholesterins berichtet sowie über einen Anstieg von Enzymen wie Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) oder Transaminasen wie ALT (SGPT), AST (SGOT) oder γ-GT.

Hinweis:
Unter der Behandlung kann ein Verlust von Knochenmasse auftreten, der sich 6 Monate nach Behandlungsende nicht in allen dokumentierten Fällen zurückgebildet hat (siehe auch Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet. Im Falle einer Überdosierung sollten die Patientinnen genau überwacht sowie symptomatisch und supportiv behandelt werden.

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

4.10 Missbrauch und Abhängigkeit

Das Risiko einer Abhängigkeit gegenüber Leuprorelinacetat ist sehr gering, da die Applikation nur durch medizinisches Fachpersonal erfolgt. Ein Missbrauch von Leuprorelinacetat würde die endogene Produktion von Sexualhormonen unterdrücken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakologisch-therapeutische Gruppe:
GnRH-Analoga
ATC-Code: L02AE

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Trenantone-Gyn, ist ein synthetisches Nonapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Dieses Peptid hat durch seine erhöhte Resistenz gegenüber Peptidasen eine längere Halbwertzeit 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 ovarielle 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"). Als Folge kommt es nach zwei bis drei Wochen zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit gleichzeitigem Abfall des Östradiol (E_2)-Spiegels auf Werte, die nach einer Ovarektomie oder in der Postmenopause erreicht werden, und zu einem Ausbleiben der Regelblutung. Diese Wirkweise wurde in Tierversuchen und klinischen Studien nachgewiesen. Aus der Kenntnis dieser pharmakologischen Wirkungsmechanismen ergeben sich für Leuprorelinacetat neue Therapieansätze bei hormonabhängigen, gynäkologischen Erkrankungen.

Endometriose

Östrogene stimulieren das Wachstum von Endometriumgewebe.
Unter Trenantone-Gyn kommt es nach einem initialen kurzfristigen E_2-Anstieg zu einem nachfolgenden Abfall der Werte bis in den postmenopausalen Bereich (E_2 < 30 pg/ml). Dieser hypoöstrogene Zustand bleibt während der gesamten Therapiedauer zuverlässig erhalten und führt zu atrophischen Veränderungen am uterinen und ektopischen Endometriumgewebe. Dies führt im Verlauf der Behandlung zum Verschwinden von Endometrioseherden, verhindert die Bildung neuer Endometriose-Implantate und reduziert Adhäsionen, was letztendlich zur Abnahme von Schmerzen und typischen Symptomen führt. Die Regelblutung setzt im Mittel ca. 3 Monate nach Ende der empfohlenen Sechs-Monats-Therapie wieder ein.

Uterus myomatosus

Östrogene wirken stimulierend auf das Wachstum des Uterus myomatosus. Durch Trenantone-Gyn wird eine pseudo-menopausale Situation mit Östrogendefizit hergestellt, die zu einer Reduktion der Myomgröße und damit verbunden zu einer Besserung oder Beseitigung menorrhagischer oder metrorrhagischer Beschwerden und abdominaler Schmerzen führt. Durch Sistieren der Blutung können sich Hämoglobin und Hämatokrit normalisieren.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption
Die Abbildung 1 zeigt die Leuprorelinspiegel im Plasma nach einmaliger *i.m.* Applikation des 3-Monats-Depot bei gesunden Frauen. Innerhalb von 4 Stunden werden Serumspiegel von 36,31 ± 6,83 ng/ml gemessen. Leuprorelin schien nach Beginn des stationären Bereichs in der dritten Woche nach der Dosierung mit konstanter Geschwindigkeit freigesetzt zu werden. Die mittleren Werte sanken dann allmählich in 12 Wochen auf fast unter die Nachweisgrenze (0,1 ng/ml). Die mittlere Leuprorelinkonzentration von Woche 3 bis 12 betrug 0,23 ± 0,09 ng/ml. Die durchschnittliche wöchentliche AUC von Woche 3 bis 12 betrug 42 ± 16 ng·h/ml.

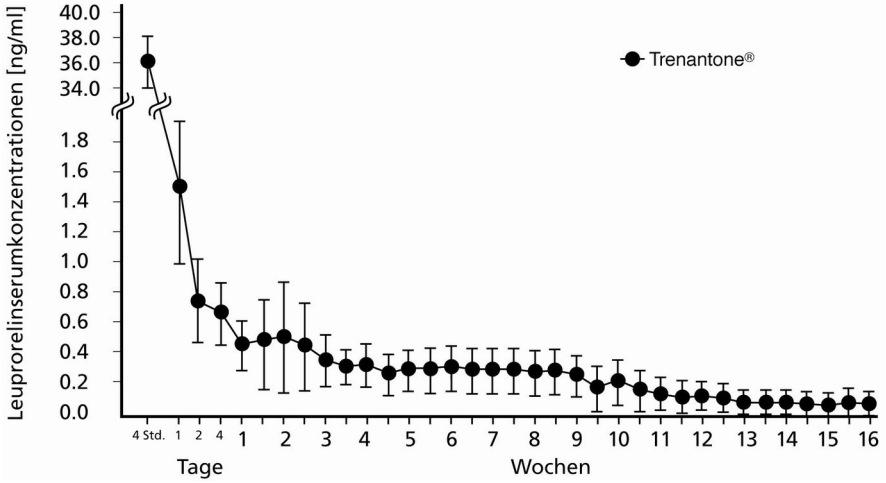


Abb. 1. Leuprorelinspiegel im Serum nach *i.m.* Applikation von Trenantone-Gyn bei gesunden Frauen (Mittelwert ± SD)

Bioverfügbarkeit
Die relative Bioverfügbarkeit, berechnet durch Vergleich mit der AUC einer *i.v.* Gabe von 1 mg Leuprorelinacetat, beträgt für Trenantone-Gyn 69,7 %.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nach Gabe von Leuprorelinacetat Depot teilweise höhere Leuprorelinserumspiegel gemessen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dagegen verminderte Werte. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten sich keine Auswirkungen auf den Leuprorelinserumspiegel.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD_{50})

Die akute Toxizität der Depotzubereitung wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen und Ratten in vier Applikationsformen (*i.p., i.m., s.c., p.o.*) untersucht. Bis zu Dosen von 2 000 bzw. 5 000 mg Leuprorelinacetat Depot wurden keine Todesfälle beobachtet.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden über 13 Wochen (subkutane oder intramuskuläre Injektion von bis zu 8 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Woche) und über 12 Monate (subkutane Applikation bis zu 32 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Monat) durchgeführt.
Bei allen Dosierungen (die niedrigste getestete Dosis betrug 0,8 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Monat) kam es zu lokalen Hautläsionen an der Injektionsstelle und zu atrophischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen. Bei der Ratte traten bei allen Dosierungen Vakuolen in Leberzellen und in den tubulären Epithelzellen der Niere auf. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen sind aufgrund der endokrinologischen Wirkung der Substanz zu erklären.

Karzinogenität, Mutagenität, Beeinflussung der Fertilität

Karzinogenität
Karzinogenitätsstudien wurden über zwei Jahre an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Ratten zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme von gutartigen Hypophysenhyperplasien und gutartigen Hypophysenadenomen. Diese Befunde traten nach täglicher subkutaner Applikation bei Dosierungen von 0,6 bis 4 mg bei der Ratte während 24 Monaten auf. Diese Ergebnisse sind auf den endokrinen Effekt von Leuprorelin zurückzuführen, welcher bei Ratten mit anhaltenden hormonellen Veränderungen häufig ist und

auch bei anderen GnRH-Agonisten beobachtet wurde. Bei Mäusen traten Hypophysenadenome bei Dosierungen von 60 mg/kg/Tag über zwei Jahre nicht ein.

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 F_1-Generation zeigte keine Anomalitäten. Das Reproduktionsverhalten der F_1-Generation wurde nicht untersucht. Klinische und pharmakologische Studien haben gezeigt, dass die Unterdrückung der Fertilität nach Absetzen einer 24-wöchigen kontinuierlichen Leuprorelinacetat-Applikation voll reversibel war.

Reproduktionstoxizität
Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Embryotoxische/embryoletale Wirkungen wurden beim Kaninchen bei Dosen über 0,24 µg/kg beobachtet.
Embryofetale Studien an Ratten und Kaninchen zeigten eine erhöhte fetale Sterblichkeit und eine Abnahme der fetalen Gewichte, die auf die pharmakologischen Effekte von Leuprorelinacetat zurückzuführen sind. Es gab keine Hinweise auf eine Erhöhung fetaler Fehlbildungen. In einigen Studien zeigte sich bei Ratten eine leichte Verzögerung der fetalen Ossifikation, die im Allgemeinen mit einem geringeren fetalen Gewicht verbunden ist. In Fertilitäts- und Entwicklungsstudien an Ratten war die Behandlung mit Leuprorelinacetat mit der Unterdrückung reproduktiver Funktionen verbunden.
In peri-postnatalen Studien hatte Leuprorelinacetat keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Nachkommenschaft. Studien an jugendlichen Ratten zeigten eine ähnliche unterdrückende Wirkung auf die Fortpflanzungsorgane, welche sich ebenfalls nach Beendigung der Behandlung erholte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Retardmikrokapseln:
99,3 mg Polymilchsäure
Mannitol (Ph.Eur.)

Suspensionsmittel:
Mannitol (Ph.Eur.)
Carmellose-Natrium
Polysorbat 80
Essigsäure 99 % (zur Einstellung des pH-Wertes)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend. Trenantone-Gyn soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Retardmikrokapseln und das Suspensionsmittel sind 36 Monate haltbar.

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

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:
1 Zweikammerspritze
2 Zweikammerspritzen
Klinikpackung mit einer Zweikammerspritze

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Anleitung zur Herstellung der Trenantone-Gyn Suspension

1. Spritzenstempel bis zum Anschlag eindrehen.
2. **Spritze während der Zubereitung mit der Kanüle (Nadelseite) senkrecht nach oben halten** (um ein Austreten von Suspensionsmittel zu vermeiden).
3. Das Stopfensystem **langsam** bis zur blauen Markierung vorschieben.
   Dabei gelangt das Suspensionsmittel über den Bypass in die innere Wirkstoffkammer.
4. **Der Spritzenstempel darf jetzt nicht mehr zurückgezogen werden.**
5. Spritze zur Herstellung einer milchigen Suspension mit der Kanüle senkrecht nach oben halten und diese vorsichtig gegen die Handfläche klopfen, um das Pulver und das Suspensionsmittel zu mischen, bis eine homogene Suspension entsteht (**nicht waagerecht oder nach unten halten**, da sonst Suspensionsmittel austreten kann). Die fertige Suspension sollte milchig und ohne sichtbare Klümpchen sein. Starkes Klopfen oder Schütteln vermeiden, um Blasenbildung zu limitieren.
6. Vor der Injektion die Schutzkappe von der Injektionsnadel gerade nach oben **abziehen, nicht abdrehen!** Dann die Luft über der Suspension vorsichtig herausdrücken.
   Die Spritze ist jetzt injektionsbereit.
   Eine Aspiration ist bei subkutan liegender Injektionsnadel möglich.
   Handhabung nach der Injektion
7. Sicherheitsvorrichtung an der Kanüle bis zum fühlbaren/hörbaren Einrasten entsprechend der Pfeilmarkierung ganz nach vorne schieben.
8. Spritze bitte gemäß den örtlichen Vorschriften entsorgen. Spritzen und Nadeln nicht über den Hausmüll entsorgen.

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

Dieselbe Information finden Sie auch unter folgendem Link: https://www.prostata.de/handhabung/leuprorelin

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Tel.: 0800 8253325
Fax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

46205.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Oktober 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. März 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Art.-Nr. 1107103935