



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enantone[®]-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Zweikammerspritze mit 44,1 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel enthält 3,75 mg des Wirkstoffes Leuprorelinacetat, entsprechend 3,57 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 in einer Zweikammer-Fertigspritze

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Enantone-Gyn Monats-Depot wird bei weiblichen Erwachsenen in folgenden Indikationen angewendet:

- Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.
- Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenuklation oder Hysterektomie.
- Präoperative Endometriumabflachung vor geplanten operativen, hysteroskopischen Eingriffen, z. B. Endometriumablation oder Resektion.
- Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einmal monatlich 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel, subkutan oder intramuskulär applizieren.

Kinder und Jugendliche

Für die Anwendung bei Kindern mit Pubertas praecox steht das Analogpräparat Enantone Monats-Depot, Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg und das 3-Monats-Depot Trenantone zur Verfügung.

Art der Anwendung

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

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

Enantone-Gyn Monats-Depot wird subkutan oder intramuskulär injiziert. Die Injektionsstelle ist monatlich zu wechseln. Dabei kann die Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder z. B. den Oberschenkel erfolgen. Zur intramuskulären Injektion wird eine Nadel von 23 Gauge (z. B. 0,6 x 30 mm) empfohlen.

Zur Therapie des Uterus myomatosus ist die Dauer der Anwendung auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen. Die Dauer der Anwendung von Enantone-Gyn Monats-Depot als Monotherapie bei Endometriose beträgt höchstens 6 Monate. Die Therapie-dauer kann bis zu 1 Jahr betragen, wenn über den gesamten 1-Jahreszeitraum zusätzlich 5 mg Norethisteronacetat täglich als Add-back-Therapie eingesetzt wird. Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Dazu gehört die Bestimmung der Knochendichte vor Beginn einer eventuellen Wiederholungstherapie.

Zur Endometriumabflachung vor geplanten operativen hysteroskopischen Eingriffen wird eine Injektion Enantone-Gyn Monats-Depot *s.c.* oder *i.m.* verabreicht. Der Therapieerfolg kann sonographisch nach Messung der Endometriumdicke im Ultraschall evaluiert werden. Erscheint eine zweite Injektion Enantone-Gyn Monats-Depot indiziert, so erfolgt diese einen Monat nach der Erstinjektion.

Die Dauer der Therapie des Mammakarzinoms mit Enantone-Gyn Monats-Depot bestimmt der behandelnde Arzt.

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 Poly(glycolsäure-co-milchsäure) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Suspensionsmittels.



- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).
- Prämaligne oder maligne Veränderungen des Endometriums (bei Endometriumablation/Endometriumresektion).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva ("Antibabypille") sind vor Behandlungsbeginn mit Enantone-Gyn Monats-Depot 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 (Östrogen)-Deprivations-Therapie mit GnRH-Analoga bzw. eine bilaterale Ovariectomie 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

Brustkrebsindikation:

Eine Behandlung mit GnRH-Analoga kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Im Rahmen einer Studie mit einem anderen GnRH-Analoga betrug nach 2-jähriger Behandlung des frühen Brustkrebses der durchschnittliche Verlust der Knochendichte 6,2 % im Oberschenkelhals und 11,5 % in der Lendenwirbelsäule. Dieser Verlust ist teilweise reversibel. In der 1-jährigen Nachsorgeuntersuchung zeigte sich eine Erholung der Knochendichte um 3,4 % im Oberschenkelhals und um 6,4 % in der Lendenwirbelsäule bezogen auf den Ausgangswert vor Behandlung. Dabei basieren die Erholungswerte auf sehr wenigen Daten.

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

Vorläufige Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung von GnRH-Analoga in Kombination mit Tamoxifen die Abnahme der Knochendichte reduziert.

Benigne Indikationen:

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 Therapie mit Enantone-Gyn Monats-Depot 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 von bis zu 12 Monaten, wenn klinisch angemessen, für jedes Arzneimittel berücksichtigt 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 diese 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 entgegen zu wirken.

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. Hochrisikopatienten für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit Enantone-Gyn Monats-Depot 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 Enantone-Gyn Monats-Depot 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 fortauern, 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. Die Dauer der Behandlung sollte im Falle der benignen Indikationen ohne zusätzliche prophylaktische Maßnahmen 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

Unter der Behandlung mit Enantone-Gyn Monats-Depot 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 Enantone-Gyn Monats-Depot mit Gonadotropinen ein ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten.

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.

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 Hypertonie

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 Enantone-Gyn Monats-Depot kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Enantone-Gyn Monats-Depot 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

Enantone-Gyn Monats-Depot 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 Enantone-Gyn Monats-Depot und nach Therapieende bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle 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 Enantone-Gyn Monats-Depot 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.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kann es zu Therapiebeginn häufig zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitszeichen (z. B. Knochenschmerzen, Laborwertveränderungen) kommen, die symptomatisch behandelt werden können.

Aufgrund des Entzugs der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$ bis $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. Nebenwirkungen bei Frauen

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Sehr selten	Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, z. B. Urtikaria), anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt	Atembeschwerden, Schüttelfrost
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Erhöhter Appetit
Häufig	Appetitverminderung
Nicht bekannt	Metabolisches Syndrom (inklusive Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz), Steatosis hepatis
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Sehr häufig	Stimmungsschwankungen, Depression
Gelegentlich	Nervosität, Schlafstörungen
Nicht bekannt	Suizidgedanken, Suizidales Verhalten, Suizidversuch
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Sehr häufig	Kopfschmerz
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 eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Enantone-Gyn Monats-Depot bei Patientinnen mit Hypophysenadenom berichtet.
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Augenerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Sehstörungen
<i>Herzerkrankungen</i>	
Gelegentlich	Herzklopfen, Kreislaufschwäche
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Häufig	Lymphödem
Sehr selten	Blutdruckerhöhung bzw. -senkung
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Gelegentlich	Atembeschwerden
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich	Durchfall, Verstopfung, abdominelle Beschwerden, Flatulenz/Blähungen
<i>Affektionen der Leber und Gallenblase</i>	
Gelegentlich	Abnormer Leberfunktionstest, gewöhnlich vorübergehend
Nicht bekannt	Abnorme Leberfunktion (inkl. Gelbsucht)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	



Häufig	Juckreiz, Veränderung der Kopf- oder Körperbehaarung (Abnahme/Zunahme), Akne, trockene Haut
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme, Bullöse Dermatitis
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Häufig	Gelenkschmerzen, Rückenschmerz, Muskelschwäche
Gelegentlich	Muskelschmerzen
Sehr selten	Gliederschmerzen
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung, Osteoporose (inklusive vertebrale Frakturen)
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Sehr häufig	Schmierblutungen, Veränderung/Abnahme der Libido, trockene Vagina, Größenab- oder -zunahme der Brust
Häufig	Vaginitis, Ausfluss, Mastodynie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Schwitzen
Häufig	Ödeme, Müdigkeit, Benommenheit, lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Verhärtungen, Rötungen, Schmerzen, Abszesse, Schwellungen, Knoten- und Nekrosenbildungen), die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden
Gelegentlich	Schwächegefühl oder Asthenie
Sehr selten	Brustkorbschmerzen
<i>Untersuchungen</i>	
Gelegentlich	Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt	Es wurde über ein Ansteigen des Serumcholesterins sowie über einen Anstieg von Enzymen wie Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) oder Transaminasen wie ALT (SGPT), AST (SGOT) oder γ-GT berichtet.

Hinweis:

Durch das medikamentös ausgelöste Östrogendefizit kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Ein vergleichbarer Effekt wird auch nach Ovariectomie oder in der natürlichen Menopause beobachtet. Entsprechende Befunde können sich nach Beendigung der Behandlung weitgehend zurückbilden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Mammakarzinom (siehe Tabelle 2) und bei Patienten mit Endometriose oder Uterus myomatosus (siehe Tabelle 3) unterscheiden sich die Häufigkeiten einiger Nebenwirkungen.

Tabelle 2: Nebenwirkungen bei Patienten mit Mammakarzinom

<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Gewichtszunahme, Appetitverminderung
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Schlafstörungen
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig	Sehstörung
<i>Herzkrankungen</i>	
Häufig	Herzklopfen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Durchfall
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr häufig	Hyperhidrosis
Häufig	Kreisrunder Haarausfall
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Sehr häufig	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Sehr häufig	Vaginale Blutungen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Müdigkeit

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten mit Endometriose oder Uterus myomatosus

<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig	Gewichtszunahme
Gelegentlich	Appetitverminderung
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Sehr häufig	Schlafstörungen



<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit
Gelegentlich	Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Hyperhidrosis
Gelegentlich	Kreisrunder Haarausfall
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Häufig	Brustatrophie, trockene Vagina
Nicht bekannt	Vulvovaginitis, vaginale Blutungen, Veränderung/Abnahme der Libido
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Gelegentlich	Müdigkeit

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 monatlicher Applikation von 3,75 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: GnRH-Analoga

ATC-Code: L02A E

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Enantone-Gyn Monats-Depot, ist ein synthetisches Nonapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH). Dieses Peptid hat durch seine erhöhte Resistenz gegenüber Peptidasen eine längere Halbwertszeit und ist durch seine erhöhte Bindungsaffinität zum GnRH-Rezeptor 80- bis 100-mal potenter als natürlich vorkommendes GnRH.

Die Applikation von Leuprorelinacetat bei Tieren und Menschen führt zu einem Anstieg der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen. Diese Hormone stimulieren ihrerseits die 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 Estradiol(E₂)-Spiegels auf Werte, die nach einer Ovariectomie 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 folgende Therapieansätze bei hormonabhängigen, gynäkologischen Erkrankungen.

Endometriose

Östrogene stimulieren das Wachstum von Endometriumgewebe. Unter Enantone-Gyn Monats-Depot kommt es nach einem initialen kurzfristigen E₂-Anstieg zu einem nachfolgenden Abfall der Werte bis in den postmenopausalen Bereich (E₂ < 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 Endometrioseimplantate 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 Enantone-Gyn Monats-Depot wird eine pseudomenopausale Situation mit Östrogenmangel 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.

Endometriumablation und Resektion

Durch Induktion eines hypoöstrogenen Zustandes nimmt die Dicke des Endometriums ab und die Oberflächenstruktur wird glatt. Die Durchblutung des Endometriums wird vermindert und die Oberfläche des cavum uteri durch Volumenreduktion des Uterus verkleinert. Dies führt bei operativen, hysteroskopischen Eingriffen zu besseren Sichtverhältnissen, kürzerer Operationszeit, weniger Blutverlust und verminderter Reabsorption von Spülflüssigkeit.

Mammakarzinom

Östrogene wirken stimulierend auf das Wachstum hormonabhängiger Mammakarzinome. Aufgrund der Suppression der Östrogenbildung und Absenkung der E₂-Spiegel in den postmenopausalen Bereich eignen sich GnRH-Analoga zur Therapie des Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen, wenn eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Freisetzung

Der Wirkstoff Leuprorelinacetat wird nach Injektion der Depotsuspension Enantone-Gyn Monats-Depot aus dem Copolymer, bestehend aus Glycolsäure und Milchsäure im Verhältnis 1 : 3, über den Zeitraum von einem Monat freigesetzt. Das Copolymer wird dabei wie chirurgisches Nahtmaterial resorbiert.

Resorption

Bei einer Untersuchung mit einer einmaligen *i.m.* Applikation von 3,75 mg Leuprorelinacetat 1-Monats-Depot war die Absorption von Leuprorelin durch einen Anstieg der Plasmakonzentration gekennzeichnet, welcher vier Stunden nach der Applikation 4,6 bis 10,2 ng/ml erreichte. Nach dem anfänglichen Anstieg bis zu zwei Tage nach der Applikation blieben die Leuprorelinkonzentrationen bei einer Plasmakonzentration von etwa 0,30 ng/ml für etwa vier bis fünf Wochen relativ stabil.

Bei einer wiederholten *s.c.* Applikation von 3,75 mg Leuprorelinacetat 1-Monats-Depot alle 4 Wochen für 24 Wochen bei Patientinnen mit Endometriose kam es keiner Anhäufung von unverändertem Leuprorelin und seinem wichtigsten Metaboliten M-I. Die Serumkonzentrationen sind Abbildung 1 dargestellt.

Auch bei Patientinnen mit Myomen kam es nach wiederholter Applikation von 3,75 mg Leuprorelinacetat 1-Monats-Depot alle 4 Wochen für insgesamt 6 Monate zu keiner Akkumulation.

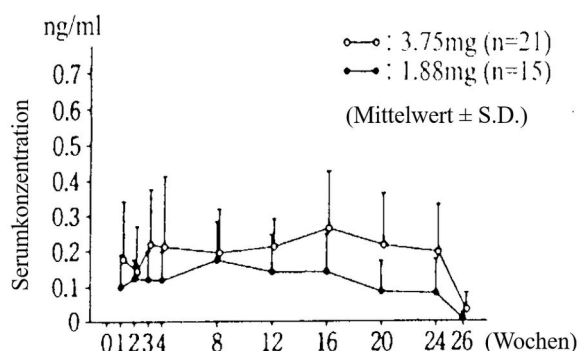


Abbildung 1. Serumkonzentration von Leuprorelinacetat und Hauptmetabolit M-I nach einmaliger Applikation von 3,75 mg *s.c.* bei Patientinnen mit Endometriose

Bei einer 12wöchigen *s.c.* Applikation für alle 4 Wochen von 3,75 mg Leuprorelinacetat bei Patientinnen mit Brustkrebs stellten sich die Serumwerte zwischen der 1. und 4. Woche nach der Applikation ein und blieben während der gesamten Behandlung auf einem weitgehend konstanten Niveau. Die Serumkonzentrationen von unverändertem Leuprorelin sind in Abbildung 2 dargestellt.

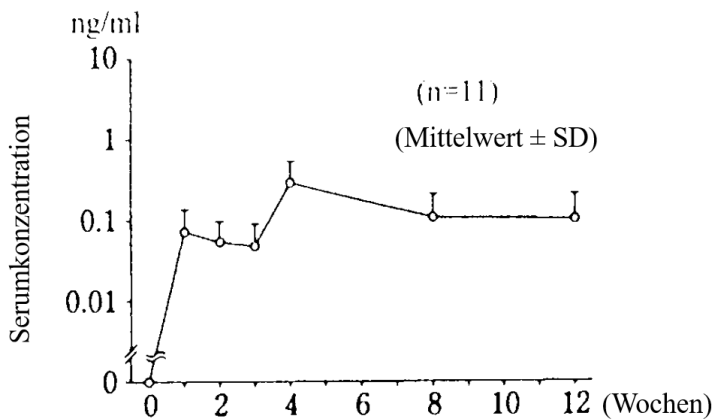


Abbildung 2. Serumkonzentration von unverändertem Leuporelin bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Ausscheidung und Elimination

Bei einer wiederholten *s.c.* Applikation von 3,75 mg Leuporelin 1-Monats-Depot für alle 4 Wochen bei Frauen mit Endometriose betrug die prozentuale Urinausscheidung des unveränderten Leuporelins und seines wichtigsten Metaboliten M-I 24 Stunden nach der ersten Verabreichung 1,1 %, 24 Stunden nach der sechsten Verabreichung bei 1,3 %.

Bioverfügbarkeit

Bei gesunden Frauen beträgt die Bioverfügbarkeit, berechnet durch Vergleich mit der AUC einer *i.v.* Gabe von 1 mg Leuporelinacetat, für Leuporelin 1-Monats-Depot ca. 75 %.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatininwert 1,4 ml bis 2 mg/dl) ist der Leuporelinserumspiegel wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininwert > 2 mg/dl) wurden nach Gabe von Leuporelin 1-Monats-Depot teilweise höhere Leuporelinserumspiegel gemessen. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten sich keine Auswirkungen auf den Leuporelinserumspiegel.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität (LD₅₀)

Die akute Toxizität der Depotzubereitung wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen und Ratten in vier Applikationsformen (*i.p.*, *i.m.*, *s.c.*, *p.o.*) untersucht. Bis zu Dosen von 2 000 bzw. 5 000 mg Leuporelinacetatdepot 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 Leuporelinacetat/kg KG pro Woche) und über 12 Monate (subkutane Applikation bis zu 32 mg Leuporelinacetat/kg KG pro Monat) durchgeführt. Bei allen Dosierungen (die niedrigste getestete Dosis betrug 0,8 mg Leuporelinacetat/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 Hypophysenhypophysenhyperplasien 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 Leuporelin zurückzuführen, welcher bei Ratten mit anhaltenden hormonellen Veränderungen häufig ist und auch bei anderen GnRH-Agonisten beobachtet wurde. Bei Mäusen traten Hypophysenadenome bei Dosierungen von 60 mg/kg/Tag über zwei Jahre nicht auf.

Mutagenität

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

Fertilität

Untersuchungen mit Leuporelinacetat bei Nagetieren und nichtmenschlichen Primaten bis zu einem Jahr zeigten atrophische Veränderungen in den Geschlechtsorganen.



Untersuchungen an geschlechtsreifen weiblichen Ratten, die Leuprorelinacetat jeweils zweimal täglich 10 µg *s.c.* über 14 Tage bzw. 40 µg *s.c.* über 13 Tage erhielten, zeigten nach Absetzen der Substanz eine Zunahme der Organgewichte von Uterus und Ovarien, einen Anstieg der Hormonspiegel sowie ein Auftreten von frischen *Corpora lutea*. Untersuchungen an weiblichen und männlichen unreifen Ratten über 3 Monate bei fortgesetzter (200 µg/kg KG/Tag) bzw. intermittierender (0,8 bzw. 2,4 mg/kg KG/Monat) Applikation haben gezeigt, dass in der anschließenden Erholungsphase ein normales Reproduktionsverhalten vorliegt. Die F₁-Generation zeigte keine Anomalitäten. Das Reproduktionsverhalten der F₁-Generation wurde nicht untersucht. Klinische und pharmakologische Studien 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/embryofetale 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:

33,1 mg Poly(glycolsäure-co-milchsäure) 1:3

Mannitol (Ph.Eur.)

Gelatine

Suspensionsmittel:

Mannitol (Ph.Eur.)

Carmellose-Natrium

Polysorbat 80

Essigsäure 99 % (zur Einstellung des pH-Wertes)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend. Enantone-Gyn Monats-Depot soll nicht zusammen 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 der gebrauchsfertigen Zubereitung 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 der 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 44,1 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

1 Zweikammerspritze

3 Zweikammerspritzen

Klinikpackung mit 1 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 Kontaktmaterialien sollten entsprechend der gesetzlichen Bestimmungen entsorgt werden. Entsorgen Sie Arzneimittel auf keinen Fall im Abwasser.

Anleitung zur Herstellung der Enantone-Gyn Monats-Depot 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

39769.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Art.-Nr. 1107103933