RECORDATI

ELIGARD 7,5 mg (Leuprorelinacetat)
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ELIGARD 7,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine vorgefüllte Spritze mit Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 7,5 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 6,96 mg Leuprorelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (Spritze B):
Vorgefüllte Spritze mit weißem bis gebrochen weißem Pulver

Lösungsmittel (Spritze A):
Vorgefüllte Spritze mit klarer, farbloser bis blassgelber/brauner Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ELIGARD 7,5 mg ist für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene Männer

ELIGARD 7,5 mg sollte unter Anleitung eines Mediziners verabreicht werden, der über eine angemessene Erfahrung in der Kontrolle des Ansprechens auf die Therapie verfügt.

ELIGARD 7,5 mg wird einmal monatlich als subkutane Injektion verabreicht. Die injizierte Lösung bildet ein festes Arzneimitteldepot und ermöglicht einen Monat lang eine kontinuierliche Freisetzung von Leuprorelinacetat.

In der Regel erfordert die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit ELIGARD 7,5 mg eine langfristige Behandlung, die nicht abgebrochen werden sollte, wenn eine Remission oder Besserung eintritt.

ELIGARD 7,5 mg kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Radiotherapie bei lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom angewendet werden.

Das Ansprechen auf ELIGARD 7,5 mg sollte mittels klinischer Parameter und durch Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden. Klinische Studien haben gezeigt, dass die Testosteronspiegel im Serum in den ersten 3 Behandlungstagen bei den meisten nicht orchiektomierten Patienten ansteigen und dann innerhalb von 3 bis 4 Wochen unter die Kastrationsschwelle absinken. Nach Erreichen des Kastrationsbereichs bleiben die Testosteronspiegel in diesem Bereich, solange die Arzneitherapie fortgesetzt wird (Testosteron-Durchbruchsphänomen < 1 %). Bei einem anscheinend suboptimalen Ansprechen des Patienten sollte überprüft werden, ob der Testosteronspiegel im Serum den Kastrationsbereich erreicht hat oder auf diesem Niveau bleibt. Da aus fehlerhafter Zubereitung, Rekonstitution oder Verabreichung mangelnde Wirksamkeit resultieren kann, sollten die Testosteronspiegel kontrolliert werden, wenn Fehler bei der Handhabung vermutet werden oder bekannt sind (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ELIGARD 7,5 mg wurde bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.3).

Spezielle Patientengruppen

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

Art der Anwendung

ELIGARD 7,5 mg darf nur von medizinischem Fachpersonal zubereitet, rekonstituiert oder verabreicht werden, das mit der sachgemäßen Handhabung vertraut ist. Die Anweisungen zur Rekonstitution und Verabreichung müssen genau befolgt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6). Falls das Produkt nicht korrekt zubereitet wurde, darf es nicht verabreicht werden.

Der Inhalt der beiden vorgefüllten sterilen Spritzen ist unmittelbar vor der subkutanen Injektion von ELIGARD 7,5 mg zu mischen.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

ELIGARD 7,5 mg ist bei Frauen und Kindern kontraindiziert.

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

Orchiektomierte Patienten (wie bei anderen GnRH-Agonisten führt ELIGARD 7,5 mg im Falle einer chirurgischen Kastration nicht zu einem weiteren Absinken des Serumtestosterons).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern:

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiken-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von *Torsade de Pointes* abwägen, bevor die Behandlung mit ELIGARD 7,5 mg begonnen wird.

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

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

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

Nach einer chirurgischen Kastration bewirkt ELIGARD 7,5 mg bei Männern kein weiteres Absinken des Serumtestosteronspiegels.

Knochendichte: In der Fachliteratur wird über eine Verminderung der Knochendichte bei Männern nach Orchiektomie oder nach Therapie mit GnRH-Agonisten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Unter einer antiandrogenen Therapie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko der Entstehung Osteoporose-bedingter Frakturen. Hierzu liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor. Durch Osteoporose bedingte Frakturen wurden nach 22 Monaten einer pharmakologischen Androgenentzugstherapie bei 5 %

der Patienten und nach einer 5 bis 10 Jahre dauernden Behandlung bei 4 % der Patienten beobachtet. Gewöhnlich ist das Risiko einer Osteoporose-bedingten Fraktur höher als das Risiko einer pathologischen Fraktur. Neben einem lang anhaltenden Testosteronmangel kann das Osteoporoserisiko auch durch fortgeschrittenes Alter, Rauchen, Alkohol, Fettleibigkeit und mangelnde Bewegung beeinflusst werden.

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

Metabolische Veränderungen : Hyperglykämie und ein erhöhtes Risiko, Diabetes zu entwickeln, wurden bei Männern, die GnRH-Agonisten erhielten, beobachtet. Hyperglykämie könnte ein Zeichen der Entwicklung eines Diabetes mellitus oder der Verschlechterung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes sein. Bei Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, sollte der Blutzucker und/oder glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) regelmäßig kontrolliert werden und die Patienten sollten gemäß der gültigen klinischen Praxis behandelt werden. Zu den möglichen metabolischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten auftreten können, zählt auch eine Fettlebererkrankung.

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

Idiopathische intrakranielle Hypertension: Bei Patienten, die Leuprorelin erhalten, wurde über idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer idiopathischen intrakraniellen Hypertonie, einschließlich starker oder wiederkehrender Kopfschmerzen, Sehstörungen und Tinnitus, hingewiesen werden. Wenn eine idiopathische intrakranielle Hypertonie auftritt, sollte ein Absetzen von Leuprorelin in Betracht gezogen werden.

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.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit ELIGARD 7,5 mg durchgeführt. Über Wechselwirkungen von Leuprorelinacetat mit anderen Arzneimitteln liegen keine Berichte vor.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von ELIGARD 7,5 mg und Arzneimitteln, für die bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln, die *Torsade de Pointes* hervorrufen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc. sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend (ELIGARD 7,5 mg ist bei Frauen kontraindiziert).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen einer Behandlung mit ELIGARD 7,5 mg auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann durch Müdigkeit, Schwindel und Sehstörungen (mögliche Nebenwirkungen der Behandlung oder Folgen einer Grunderkrankung) beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Reaktionen auf ELIGARD 7,5 mg hängen hauptsächlich mit spezifischen pharmakologischen Wirkungen von Leuprorelinacetat zusammen (Anstieg und Absinken bestimmter Hormonspiegel). Am häufigsten wird über Hitzewallungen, Übelkeit, Unwohlsein und Müdigkeit sowie über vorübergehende lokale Reizung an der Injektionsstelle berichtet. Bei ca. 58 % der Patienten kommt es zu leichten bis mittelschweren Hitzewallungen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Über die folgenden unerwünschten Ereignisse wurde im Rahmen klinischer Studien mit ELIGARD an Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom berichtet. Bezüglich der Häufigkeit solcher Ereignisse unterscheidet man zwischen sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

Zu anderen unerwünschten Ereignissen, über die im Zusammenhang mit einer Leuprorelinacetat-Behandlung gewöhnlich berichtet

Tabelle 1: Nebenwirkungen in klinischen Studien mit ELIGARD

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Häufig:	Nasopharyngitis
Gelegentlich:	Harnwegsinfektion, lokale Infekte der Haut
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich:	Verschlechterung eines Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	abnorme Träume, Depression, Abnahme der Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich:	Schwindel, Kopfschmerzen, Insomnie, Geschmacks- und Geruchsstörungen, verminderte Reizempfindung, Vertigo
Selten:	abnorme unwillkürliche Bewegungen
Nicht bekannt:	Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Herzerkrankungen	
Nicht bekannt:	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Hitzewallungen
Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie
Selten:	Synkope, Kollaps

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Rhinorrhoe, Dyspnoe
Nicht bekannt:	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Diarrhö,Gastroenteritis/Colitis
Gelegentlich:	Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erbrechen
Selten:	Flatulenz, Aufstoßen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Ekchymose, Erythem
Häufig:	Pruritus, Nachtschweiß
Gelegentlich:	feuchtkalte Haut, vermehrtes Schwitzen
Selten:	Alopezie, Hautausschlag
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4), Toxischer Hautausschlag, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	
Häufig:	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Myalgie, Rigor, Schwäche
Gelegentlich:	Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	seltenes Wasserlassen, Miktionsbeschwerden, Dysurie, Nykturie, Oligurie
Gelegentlich:	Spasmen der Harnblase, Hämaturie, erhöhte Harnfrequenz, Harnretention
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Druckempfindlichkeit der Brust, Hodenatrophie, Hodenschmerzen, Unfruchtbarkeit, Brusthypertrophie, erektile Dysfunktion, reduzierte Penisgröße
Gelegentlich:	Gynäkomastie, Impotenz, Hodenerkrankung
Selten:	Schmerzen in der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Brennen an der Injektionsstelle, Parästhesie an der Injektionsstelle
Häufig:	Unwohlsein, Schmerzen an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Stechen an der Injektionsstelle
Gelegentlich:	Juckreiz an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Lethargie, Schmerzen, Fieber
Selten:	Ulzeration an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	hämatologische Veränderungen, Anämie
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhung der Kreatininphosphokinase im Blut, Verlängerung der Gerinnungszeit
Gelegentlich:	Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Bluttriglyceride, Verlängerung der Prothrombinzeit, Gewichtszunahme

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

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

Die nach Injektion von ELIGARD 7,5 mg berichteten unerwünschten Ereignisse am Verabreichungsort entsprechen den im Zusammenhang mit ähnlichen subkutan injizierten Präparaten beschriebenen unerwünschten Ereignissen.

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

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

Veränderungen der Knochendichte

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

Verschlechterung der Zeichen und Symptome der Erkrankung

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

ELIGARD 7,5 mg hat kein Missbrauchspotenzial, und eine absichtliche Überdosierung ist unwahrscheinlich. Es gibt keine Berichte über Missbrauch oder Überdosierung unter Leuprorelinacetat in der klinischen Praxis. Sollte es dennoch zu einer Überdosierung mit Leuprorelinacetat kommen, sind die Beobachtung des Patienten und eine supportive symptomatische Therapie zu empfehlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC-Code: L02AE02

Leuprorelinacetat ist ein synthetischer Nonapeptidagonist des natürlich vorkommenden Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH), das bei kontinuierlicher Gabe die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse

hemmt und beim Mann die testikuläre Steroidbildung supprimiert. Diese Wirkung ist nach Beendigung der Arzneitherapie reversibel. Allerdings übt der Agonist eine stärkere Wirkung aus als das natürliche Hormon, und die Zeitspanne bis zur Erholung der Testosteronspiegel kann von Fall zu Fall verschieden sein.

Die Verabreichung von Leuprorelinacetat verursacht zunächst einen Anstieg der Konzentrationen des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) im Blutkreislauf, was beim Mann zu einer vorübergehenden Erhöhung der Blutspiegel der in den Gonaden produzierten Steroide (Testosteron und Dihydrotestosteron) führt. Bei kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat kommt es zu einem Absinken der LH- und FSH-Konzentrationen. Beim Mann sinkt der Testosteronspiegel innerhalb von 3 bis 5 Wochen nach Behandlungsbeginn unter die Kastrationsschwelle ab (≤ 50 ng/dl). Nach 6 Monaten liegt der mittlere Testosteronspiegel bei 6,1 (± 0,4) ng/dl und damit in einem Bereich wie nach bilateraler Orchiektomie. In der pivotalen klinischen Studie erreichten alle Patienten nach 6 Wochen den Kastrationsbereich (94 % am 28. und 98 % am 35. Tag). In den meisten Fällen lagen die Testosteronspiegel unter 20 ng/dl. Über den vollen Nutzen dieser niedrigen Konzentrationen liegen aber noch keine gesicherten Erkenntnisse vor. Die PSA-Spiegel sanken innerhalb von 6 Monaten um 94 % ab.

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

Die Tumorgröße wurde während dieser klinischen Versuche nicht direkt gemessen. Allerdings war mit einem Absinken des mittleren PSA-Spiegels um 94 % unter ELIGARD 7,5 mg indirekt eine positive Wirkung auf den Tumor zu erkennen.

In einer randomisierten klinischen Phase-III-Studie mit 970 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (hauptsächlich T2c bis T4, einige T1c bis T2b Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen) erhielten 483 Patienten eine Kurzzeit-Androgenentzugstherapie (6 Monate) in Kombination mit Radiotherapie und 487 Patienten eine Langzeittherapie (3 Jahre). In einer Analyse auf Nichtunterlegenheit wurde die begleitende und adjuvante Kurzzeithormontherapie mit GnRH Agonisten (Triptorelin und Goserelin) mit der Langzeithormontherapie verglichen. Die Gesamtsterblichkeit nach 5 Jahren betrug 19,0 % in der Gruppe, die die Kurzzeittherapie erhielt, bzw. 15,2 % in der Gruppe, die die Langzeittherapie erhielt. Die beobachtete Hazard-Ratio von 1,42 mit einem oberen einseitigen 95,71 %-KI von 1,79 oder einem zweiseitigen 95,71 %-KI von 1,09; 1,85 (p = 0,65 für Nichtunterlegenheit), zeigt, dass die Kombination von Radiotherapie mit Androgenentzugstherapie über 6 Monate bezüglich des Überlebens gegenüber der Radiotherapie in Kombination mit Androgenentzugstherapie über 3 Jahre unterlegen ist. Das Gesamtüberleben nach 5 Jahren bei Langzeitbehandlung zeigte eine Überlebensrate von 84,8 % bzw. bei Kurzzeitbehandlung von 81,0 %. Die Lebensqualität, erfasst nach QLQ-C30, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (P = 0,37). Die Ergebnisse gehen überwiegend auf die Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenen Tumoren zurück.

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

Klinische Daten haben gezeigt, dass Radiotherapie gefolgt von 3 Jahren Androgenentzugstherapie gegenüber Radiotherapie gefolgt von 6 Monaten Androgenentzugstherapie vorzuziehen ist.
Die in medizinischen Leitlinien empfohlene Dauer der Androgenentzugstherapie für T3 bis T4 Patienten, die eine Radiotherapie erhalten, beträgt 2 bis 3 Jahre.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom steigen die mittleren Leuprorelinkonzentrationen im Serum nach einer initialen Injektion innerhalb von 4 bis 8 Stunden auf 25,3 ng/ml an (C_{max}). Nach dem anfänglichen Anstieg (Plateauphase 2 bis 28 Tage nach jeder Gabe) bleiben die Serumkonzentrationen relativ konstant (0,28 – 1,67 ng/ml). Anzeichen für eine Akkumulation nach wiederholter Gabe sind nicht zu erkennen.

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

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

Es wurden keine Studien zur Ausscheidung von ELIGARD 7,5 mg durchgeführt.

Es wurden keine Studien zum Metabolismus von ELIGARD 7,5 mg durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Studien mit Leuprorelinacetat waren bei beiden Geschlechtern Wirkungen auf das Fortpflanzungssystem zu beobachten, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Wirkungen dieser Substanz zu erwarten waren. Diese Wirkungen erwiesen sich nach Beendigung der Behandlung und nach einer entsprechenden Regenerationsphase als reversibel. Leuprorelinacetat zeigte keine teratogene Wirkung. Entsprechend den pharmakologischen Wirkungen von Leuprorelinacetat auf das Fortpflanzungssystem war beim Kaninchen eine Embryotoxizität/Letalität zu verzeichnen.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lösungsmittel (Spritze A):
Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (50:50)
N-Methylpyrrolidon (Ph. Eur.)

Pulver (Spritze B): keine

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

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

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Dieses Produkt muss vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht werden. Ungefähr 30 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank nehmen. Nach erstmaliger Entnahme aus dem Kühlschrank kann dieses Produkt in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) bis zu vier Wochen gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ein vorverbundenes Spritzensystem bestehend aus
– einer vorgefüllten Spritze aus Cyclo-Olefin-Copolymer, welche das Pulver enthält (Spritze B)

– einer vorgefüllten Spritze aus Polypropylen, welche das Lösungsmittel enthält (Spritze A)
– einem Verbindungsstück mit einem Verriegelungsknopf für Spritze A und B.

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

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

- Packung mit einer thermoplastisch geformten Schale und einer sterilen 20G-Nadel in einem Umkarton. Die Schale enthält ein vorverbundenes Spritzensystem und einen Beutel mit Trockenmittel.
- Bündelpackung mit 3 vorverbundenen Spritzensystemen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

1. Schritt: Auf einer sauberen Arbeitsfläche die Schalenverpackung durch Abziehen der Folie an den Ecken öffnen, um den Inhalt zu entnehmen. Beutel mit dem Trockenmittel entsorgen. Das vorverbundene Spritzensystem (Abbildung 1.1) aus der Schalenverpackung nehmen. Die Verpackung der Sicherheitsnadel (Abbildung 1.2) durch Abziehen der Papierlasche öffnen. Hinweis: Spitze A und Spritze B sollten sich zueinander versetzt am Verbindungsstück befinden.

Abbildung 1.1
Inhalt Schalenverpackung: vorverbundenes Spritzensystem

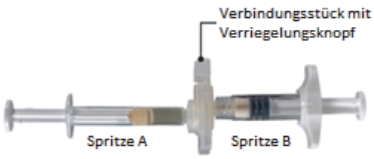
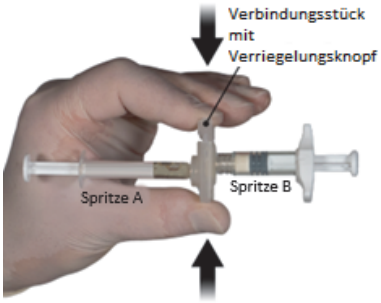


Abbildung 1.2
Unter der Schalenverpackung: Sicherheitsnadel mit Kappe



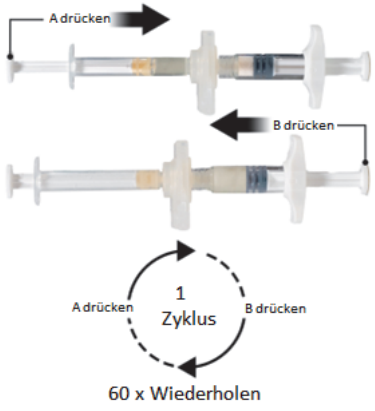
2. Schritt: Nehmen Sie den Verriegelungsknopf des Verbindungsstücks zwischen einen Finger und Daumen und drücken diesen zusammen (Abb. 2) bis ein schnappendes Geräusch zu hören ist. Die zwei Spritzen befinden sich nun auf einer Linie. Es ist keine besondere Ausrichtung des Spritzensystems erforderlich, um das Verbindungsstück zu aktivieren. Verbiegen Sie das Spritzensystem nicht (bitte beachten Sie, dass die Spritzen dadurch eventuell leicht auseinandergeschraubt werden, was zum Auslaufen von Flüssigkeit führen kann).

Abbildung 2



3. Schritt: Halten Sie die Spritzen waagerecht und drücken Sie den flüssigen Inhalt von Spritze A in das in Spritze B enthaltene Leuprorelinacetat-Pulver. Mischen Sie das Produkt sorgfältig für 60 Zyklen, indem Sie den Inhalt beider Spritzen in waagerechter Position vorsichtig hin- und herschieben (für einen Zyklus wird zunächst einmal der Kolben von Spritze A und im Anschluss einmal der Kolben von Spritze B gedrückt), um eine homogene, viskose Lösung zu erhalten (Abb. 3). Verbiegen Sie das Spritzensystem nicht (beachten Sie bitte, dass die Spritzen dadurch eventuell leicht auseinandergeschraubt werden, was zum Auslaufen von Flüssigkeit führen kann).

Abbildung 3



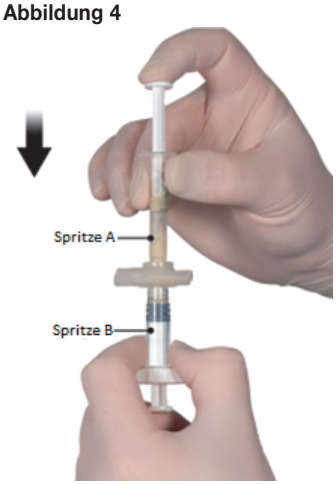
Nach sorgfältigem Vermischen entsteht eine viskose, farblose bis weiße oder blassbraune Lösung (weiße bis blassgelbe Farbtöne sind möglich).

Wichtig: Nach Mischen sofort mit nächstem Schritt fortfahren, da die Viskosität der Lösung, wenn sie einmal hergestellt ist, mit der Zeit zunimmt. Hergestelltes Produkt nicht weiter kühlen.

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

4. Schritt: Nach dem Mischen die Spritzen senkrecht halten (Spritze B unten). Die Spritzen müssen fest aneinandergeschraubt sein. Gesamtes Gemisch durch Druck auf den Kolben der Spritze A und leichtes Zurückziehen des Kolbens der Spritze B in die kurze, breitere Spritze B drücken (Abb. 4).

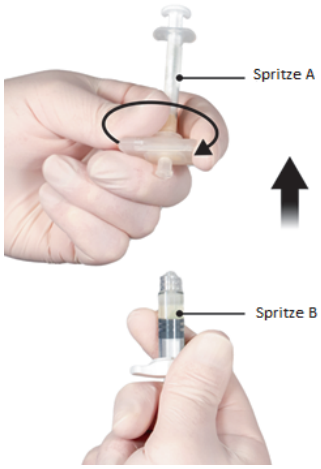
Abbildung 4



5. Schritt: Ist sichergestellt, dass der Kolben von Spritze A vollständig nach unten gedrückt ist, wird das Verbindungsstück gehalten und von Spritze B abgeschraubt. Spritze A bleibt am Verbindungsstück befestigt (Abb. 5). Es darf keine Flüssigkeit auslaufen, weil sonst die Nadel nicht sicher schließend aufgeschraubt werden kann.

Anmerkung: Eine große oder mehrere kleine Luftblasen können im Präparat verbleiben und stellen kein Problem dar.
Bitte in dieser Phase keine Luftblasen aus Spritze B ausdrücken, da es zu einem Produktverlust kommen kann.

Abbildung 5



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

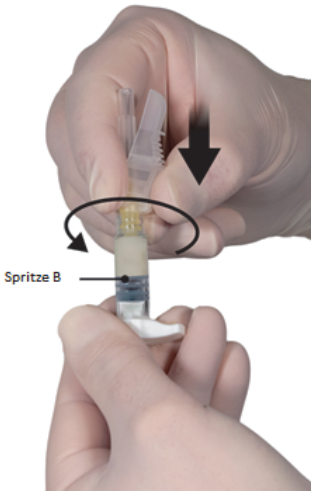
Nicht überdrehen, da dies zum Brechen des Nadelansatzes und infolgedessen zum Auslaufen des Arzneimittels während der Injektion führen kann. Die Schutzabdeckung kann brechen, wenn die Nadel zu kraftvoll aufgeschraubt wird.

Wenn der Nadelansatz bricht oder beschädigt zu sein scheint oder wenn Flüssigkeit

ausläuft, darf das Produkt nicht verwendet werden. Die beschädigte Nadel darf nicht ausgetauscht/ersetzt werden und das Arzneimittel darf nicht injiziert werden. Das gesamte Produkt ist sicher zu entsorgen.

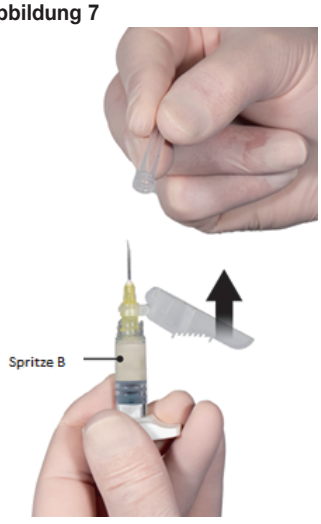
Im Falle einer Beschädigung des Nadelansatzes muss ein neues Ersatzprodukt verwendet werden.

Abbildung 6



7. Schritt: Die Schutzabdeckung von der Nadel wegdrücken und direkt vor Injektion die Schutzkappe der Nadel abziehen (Abb. 7).
Wichtig: Vor Injektion sicherstellen, dass die Schutzabdeckung der Sicherheitsnadel nicht betätigt wird. Wenn der Nadelansatz beschädigt zu sein scheint oder wenn Flüssigkeit ausläuft, darf das Produkt nicht verwendet werden. Die beschädigte Nadel darf nicht ausgetauscht/ersetzt werden und das Arzneimittel darf nicht injiziert werden. Im Falle einer Beschädigung des Nadelansatzes muss ein neues Eligard Kit verwendet werden.

Abbildung 7

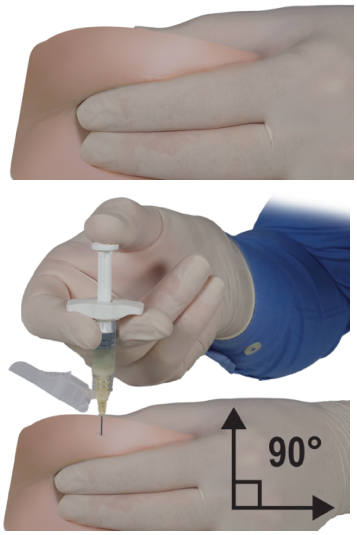


8. Schritt: Vor der Anwendung große Luftblasen aus der Spritze B entfernen. Applizieren Sie das Produkt subkutan, während die Schutzabdeckung von der Nadel ferngehalten wird.

Verabreichungsverfahren:

– Wählen Sie eine Injektionsstelle am Bauch, am oberen Gesäß oder an einer anderen Stelle mit ausreichender Menge an subkutanem Gewebe, die nicht übermäßig pigmentiert, knotig, verletzt oder behaart ist und nicht kürzlich benutzt wurde.
– Reinigen Sie den Bereich der Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer (nicht beiliegend).
– Greifen Sie mit Daumen und Zeigefinger den Hautbereich um die Injektionsstelle und drücken Sie ihn zusammen.
– Führen Sie die Nadel mit der dominanten Hand zügig in einem Winkel von 90° zur Hautoberfläche ein. Die Eindringtiefe hängt von der Menge und Fülle des subkutanen Gewebes und der Länge der Nadel ab. Nach dem Einstechen der Nadel lassen Sie die Haut los.
– Injizieren Sie das Arzneimittel mit einem langsamen, gleichmäßigen Druck und drücken Sie den Kolben nach unten, bis die Spritze leer ist. Vergewissern Sie sich, dass die gesamte Menge des Produkts aus Spritze B injiziert wurde, bevor Sie die Nadel entfernen.
– Ziehen Sie die Nadel zügig im gleichen 90°-Winkel zurück, in dem Sie sie eingeführt haben, und halten Sie dabei den Druck auf den Kolben aufrecht.

Abbildung 8



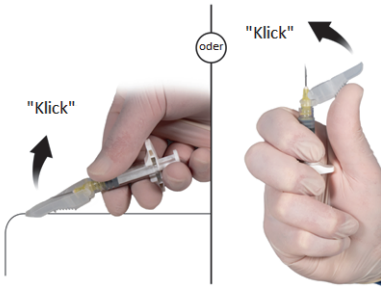
9. Schritt: Schließen Sie die Schutzabdeckung nach der Applikation auf eine der folgenden Weisen.

1. Verschließen auf flacher Oberfläche
Drücken Sie die Schutzabdeckung mit dem Hebel nach unten auf eine glatte Oberfläche (Abb. 9a), um die Nadel zu bedecken, und schließen Sie die Schutzabdeckung.
Ein hör- und fühlbares „Klick“ zeigt an, dass die Schutzabdeckung richtig geschlossen wurde. Eine geschlossene Schutzabdeckung umschließt die Nadel vollständig.

2. Verschließen mit Daumen
Verschieben Sie mit dem Daumen die Schutzabdeckung (Abb. 9b). Decken Sie die Nadelspitze ab und schließen Sie die Schutzabdeckung.
Ein hör- und fühlbares „Klick“ zeigt an, dass die Schutzabdeckung richtig geschlossen wurde. Eine geschlossene Schutzabdeckung umschließt die Nadel vollständig.

Abbildung 9a
Verschließen auf flacher Oberfläche

Abbildung 9b
Verschließen mit Daumen



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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A.
Via Matteo Civitali 1
20148 Mailand
Italien

Mitvertreiber

Recordati Pharma GmbH
Heidenheimer Straße 55/1
89075 Ulm
Deutschland
E-Mail: info@recordati.de

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem Mitvertreiber in Verbindung.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

53653.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. November 2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt