



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze (Zweikammerspritze) mit 22,1 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält 1,88 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 1,79 mg Leuprorelin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Pubertas praecox vera (bei Mädchen unter 9 Jahren und Jungen unter 10 Jahren) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Indikationsstellung zur Behandlung und die längerfristigen Therapiekontrollen sollten vorzugsweise in endokrinologisch-pädiatrischen Zentren erfolgen.

Das Dosierschema wird individuell angepasst.

Die empfohlene Anfangsdosis ist abhängig vom Körpergewicht.

Kinder mit einem Körpergewicht von < 20 kg

Für diese Einzelfälle gilt unter Berücksichtigung der klinischen Aktivität der Pubertas praecox vera:

Einmal monatlich eine gebrauchsfertige Suspension bestehend aus 1,88 mg Leuprorelinacetat in 1 ml Lösungsmittel subkutan applizieren.

Kinder mit einem Körpergewicht von \geq 20 kg

Einmal monatlich eine gebrauchsfertige Suspension bestehend aus 3,75 mg Leuprorelinacetat in 1 ml Lösungsmittel subkutan applizieren. Die Verwendung anderer Darreichungsformen, z.B. Enantone Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Lösungsmittel, erscheint hierfür geeigneter.

Die Gewichtszunahme des Kindes ist zu kontrollieren.

Je nach Aktivität der Pubertas praecox vera kann bei nicht ausreichender Suppression (klinische Hinweise wie z. B. Schmierblutungen bzw. im GnRH-Test keine ausreichende Suppression der Gonadotropine) eine Dosiserhöhung notwendig werden. Die minimal wirksame, monatlich zu applizierende Dosis ist dann mittels GnRH-Test zu ermitteln.

Sterile Abszesse am Injektionsort treten nach intramuskulärer und nicht bestimmungsgemäßer hoher Dosierung auf. Daher sollte in solchen Fällen subkutan injiziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

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

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

Die Injektion soll subkutan erfolgen. Die Injektionsstelle ist monatlich zu wechseln. Dabei kann die subkutane Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder z. B. den Oberschenkel erfolgen.

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

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den klinischen Parametern zu Behandlungsbeginn bzw. im Therapieverlauf (Endgrößenprognose, Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenalter bzw. Knochenalterakzeleration) und wird vom behandelnden Pädiater zusammen mit den Sorgeberechtigten und ggf. dem erkrankten Kind festgelegt.

Das Knochenalter sollte während der Behandlung in Intervallen von 6 - 12 Monaten überwacht werden. Ein Absetzen der Therapie bei einer Knochenreifung von mehr als 12 Jahren bei Mädchen und mehr als 13 Jahren bei Jungen sollte unter Beachtung der klinischen Parameter in Betracht gezogen werden.

Bei Mädchen ist darauf zu achten, dass vor Therapiebeginn keine Schwangerschaft vorliegt. Falls das Auftreten einer Schwangerschaft während der Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann, sollte fachmedizinischer Rat eingeholt werden.



Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Hinweis

Das Applikationsintervall sollte 30 ± 2 Tage betragen, um ein erneutes Auftreten von Symptomen der Pubertas praecox zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Leuprorelinacetat oder andere GnRH-Analoga, gegen Poly(glycolsäure-co-milchsäure) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Lösungsmittels.

Bei Mädchen

- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.4).
- Vaginalblutungen unbekannter Ursache.

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.

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

Nach der Markteinführung von Leuprorelinacetat wurden Krampfanfälle bei Patienten mit oder ohne eine Vorgeschichte von Epilepsie, Anfallsleiden oder Risikofaktoren für Krampfanfälle, beobachtet und berichtet.

Vor der Behandlung ist eine genaue Diagnose der idiopathischen oder neurogenen gonadotropinabhängigen Pubertas praecox notwendig. Bei Mädchen muss zudem eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die individuell eingestellte Langzeitbehandlung mit Enantone-Paed Monats-Depot sollte so genau wie möglich in monatlichen Abständen erfolgen. Eine ausnahmsweise Verzögerung der Injektion von einigen Tagen (30 ± 2 Tagen) hat keinen Einfluss auf das Therapieergebnis.

Beim Auftreten von sterilen Abszessen an der Injektionsstelle (häufig berichtet bei intramuskulärer Injektion einer nicht bestimmungsgemäßen hohen Dosis) kann die Resorption von Leuprorelinacetat reduziert sein. In diesem Fall sollten die hormonellen Parameter (Testosteron, Estradiol) im Abstand von 2 Wochen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit progredientem Gehirntumor sollte vor Beginn der Behandlung eine sorgfältige Nutzen-Risikobewertung durchgeführt werden.

Eine Therapie mit Enantone-Paed Monats-Depot kann eine Schwangerschaft nicht sicher verhindern.

Nach der ersten Injektion kann es bei Mädchen zu Hormonentzugserscheinungen in Form von Vaginalblutungen, Schmierblutungen und Ausfluss kommen. Die Ursache für Vaginalblutungen, die über die ersten beiden Monate andauern, muss abgeklärt werden.

Nach Abschluss der Behandlung entwickeln sich die Pubertätsmerkmale. Daten zur zukünftigen Fertilität liegen nur begrenzt vor. Bei den meisten Mädchen beginnt die Menstruation im Durchschnitt ein Jahr nach Ende der Behandlung und ist dann in den meisten Fällen regelmäßig.

Während einer Therapie der Pubertas praecox mit GnRH-Analoga kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Nach Beendigung der Behandlung findet in aller Regel wieder eine Remineralisierung statt, so dass die Knochenmasse im jungen Erwachsenenalter nicht durch die Behandlung beeinträchtigt zu sein scheint.

Nach Beendigung der Behandlung mit Enantone-Paed Monats-Depot kann es zu einer Epiphysiolyse des Femurkopfes kommen. Der Grund dafür könnte eine Auflockerung der Epiphysenfuge aufgrund der geringen Östrogenkonzentration während der Behandlung mit GnRH-Analoga sein. Die gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit nach Beendigung der Behandlung resultiert in einer Verringerung der Scherkräfte, die für die Verschiebung der Epiphyse benötigt wird.

Die Knochendichte kann während der Therapie mit GnRH-Analoga bei Kindern mit zentraler frühzeitiger Pubertät abnehmen. Nach Beendigung der Behandlung bleibt jedoch die Zunahme der Knochenmasse erhalten und die maximale Knochenmasse in der späten Adoleszenz scheint durch die Behandlung nicht beeinflusst zu werden.

Zu den möglichen metabolischen Veränderungen, die im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten auftreten können, zählt auch eine Fettlebererkrankung.

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 töd-



Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

lich 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-Paed Monats-Depot kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Enantone-Paed Monats-Depot enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze (Zweikammerspritze), d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Enantone-Paed Monats-Depot ist in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen.

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

Enantone-Paed Monats-Depot kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aufgrund von Sehstörungen und Schwindel beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Leuprorelinacetat beobachtet werden, sind hauptsächlich auf die spezifische pharmakologische Wirkung zurückzuführen, nämlich die Zunahme und Abnahme bestimmter Hormonspiegel.

Die nachfolgende Tabelle führt alle Nebenwirkungen mit Leuprorelinacetat auf, die auf Erfahrungen aus klinischen Studien beruhen, sowie diejenigen, über die nach Markteinführung berichtet wurde. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In der Anfangsphase der Therapie kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des Sexualhormonspiegels, gefolgt von einem Absinken auf Werte im präpubertären Bereich. Aufgrund dieser pharmakologischen Wirkung können insbesondere zu Beginn der Behandlung unerwünschte Ereignisse auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen bei Kindern

<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Sehr selten	Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Schüttelfrost, Atembeschwerden, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht), anaphylaktische Reaktionen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Nicht bekannt	Steatosis hepatis
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Emotionale Labilität, Depression, Stimmungsschwankungen (bei Langzeitanwendung von Enantone-Paed Monats-Depot)
Gelegentlich	Stimmungsschwankungen (bei kurzer Anwendung von Enantone-Paed Monats-Depot)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerz
Sehr selten	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Enantone-Paed Monats-Depot bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet. Hypophysenblutungen
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Bauchschmerzen/Bauchkrämpfe, Übelkeit, Erbrechen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Akne
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>	
Nicht bekannt	Muskelschmerzen
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Häufig	Vaginale Blutungen, Schmierblutungen, Ausfluss
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	



Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Häufig	Lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Verhärtungen, Rötungen Schmerzen, Abszesse, Schwellungen, Knoten- und Nekrosenbildungen)
--------	---

Hinweise:

Im Allgemeinen ist das Auftreten von vaginalen Schmierblutungen im weiteren Behandlungsverlauf (nach einer möglichen Entzugsblutung im ersten Behandlungsmonat) als Zeichen einer möglichen Unterdosierung zu werten. Das Ausmaß der hypophysären Suppression sollte dann mittels GnRH-Test abgeklärt werden.

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.

In den USA kamen in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen Dosierungen von 7,5 mg bis 22,5 mg Leuprorelinacetat als Depot pro Monat zum Einsatz. Andere bzw. neue systemische Nebenwirkungen, die sich von denen nach monatlicher Applikation von 1,88 mg Leuprorelinacetat als Depot unterschieden, wurden nicht gefunden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga

ATC-Code: L02AE

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Enantone-Paed Monats-Depot, ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen "Releasing-Faktors" GnRH, der die Freisetzung der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen kontrolliert. Diese Hormone stimulieren ihrerseits die gonadale 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 zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall der Estradiol (E₂)- bzw. Testosteron-Spiegel.

Bei Kindern kommt zu einer reversiblen Suppression der hypophysären Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall der Estradiol (E₂)- bzw. Testosteronspiegel auf Werte in den präpubertären Bereich. Bei Patientinnen, die bereits vor Therapiebeginn postmenarchal sind, kommt es nach Behandlungsbeginn zu einer Entzugsblutung und im weiteren Verlauf der Therapie sistieren die Blutungen.

Es lassen sich die folgenden therapeutischen Wirkungen zeigen:

- Suppression der basalen und stimulierten Gonadotropinspiegel auf präpubertäres Niveau.
- Suppression erhöhter Sexualhormonspiegel auf präpubertäres Niveau, prämatüre Menstruationen werden gestoppt.
- Stopp oder Verminderung der somatischen Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadien).
- Angleichung/Normalisierung des Verhältnisses von tatsächlichem Alter zu Knochenalter.
- Prävention einer beschleunigten Zunahme des Knochenalters.
- Abnahme bis zur Normalisierung der pathologisch erhöhten Wachstums-Geschwindigkeit.
- Zunahme der finalen Körpergröße.

Das Ergebnis der Behandlung ist eine Unterdrückung der pathologisch vorzeitig aktivierten Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse entsprechend einer altersgemäßen pubertären Entwicklung.

Klinische Wirksamkeit

In einer klinischen Langzeitstudie an Kindern, die mit Leuprorelinacetat in Dosen bis zu 15 mg pro Monat über > 4 Jahre behandelt wurden, wurde bei Behandlungsende eine Wiederaufnahme der pubertären Entwicklung beobachtet. Nachsorgeuntersuchungen an 20 weiblichen Probanden zeigten bei 80 % eine normale Zyklustätigkeit im Erwachsenenalter und 12 Schwangerschaften bei 7 von 20 Probandinnen einschließlich Mehrlingsschwangerschaften bei 4 Probandinnen.



Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Studie mit der 1,88-mg-Leuprorelinacetat-Formulierung, die Kindern mit Pubertas praecox vera subkutan verabreicht wurde, stiegen die Leuprorelin-Serumspiegel nach der ersten Injektion rasch an und sanken in den nächsten 3 Tagen allmählich ab. Sie blieben 3 Wochen lang im Bereich von 0,02 bis 0,03 ng/ml und sanken 4 Wochen nach der Verabreichung auf 0,01 ng/ml.

Während der wiederholten vierwöchentlichen Behandlung über 12 Monate lagen die Plasma-Leuprorelin-Konzentrationen vor jeder Dosis und 4 Wochen nach der 12. Dosis bei $0,01 \pm 0,02$ ng/ml, was auf eine anhaltende Freisetzung von Leuprorelin über das Dosierungsintervall und keine Akkumulation hinweist.

Die Abbildung 1 zeigt die Leuprorelinspiegel nach einmaliger *s.c.* Applikation von Leuprorelinacetat Depot in einer Dosierung von $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht. 60 Minuten nach der Applikation werden die maximalen Serumspiegel erreicht. Sie liegen bei $7,81 \pm 3,59$ ng/ml. Die AUC_{0-672} beträgt $105,78 \pm 52,40$ ng x h/ml.

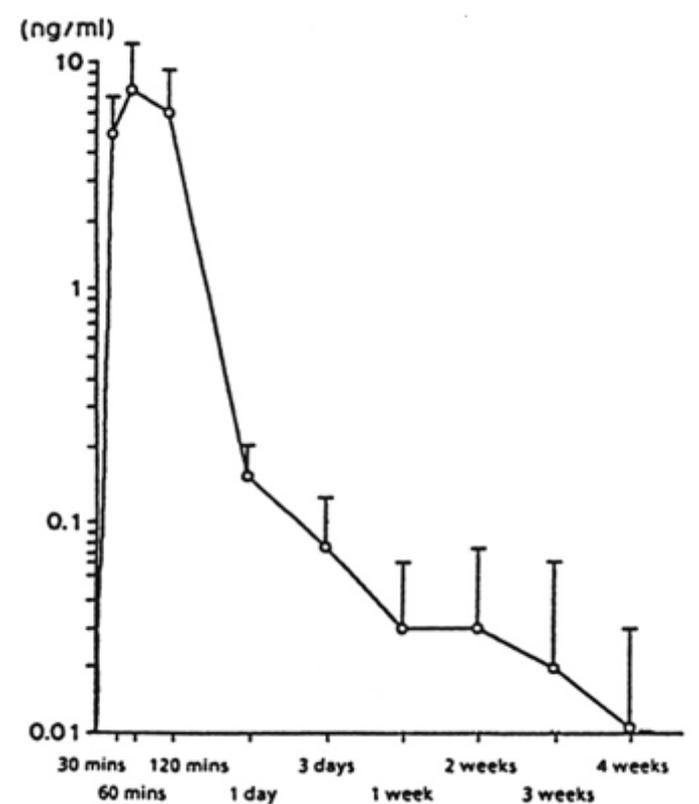


Abbildung 1: Leuprorelinspiegel im Serum nach einmaliger *s.c.* Applikation von $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht Leuprorelinacetat als Depot ($n = 6$, Mittelwert \pm SD)

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 Wirkungen 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 Leuprorelinacetat zurückzuführen, welcher bei Ratten mit anhaltenden hormonellen Veränderungen häufig



Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

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 Leuprorelinacetat zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

Fertilität

Untersuchungen an geschlechtsreifen weiblichen Ratten, die Leuprorelinacetat jeweils 2-mal 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.

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

Pulver

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) 75:25

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)

Steriles Lösungsmittel

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Mannitol (E421)

Polysorbat 80

Essigsäure 99 % (zur Einstellung des pH-Wertes)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Das Pulver und das Lösungsmittel sind 3 Jahre haltbar.

Bei Auftreten einer Verfärbung des Pulvers und/oder Trübung des klaren Lösungsmittels vor der Suspendierung darf die Fertigspritze (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. Nach Anbruch Rest verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Fertigspritze (Zweikammerspritze) im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Fertigspritze (Zweikammerspritze) enthält 22,1 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:

1 Fertigspritze (Zweikammerspritze)



Enantone-Paed Monats-Depot 1,88 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Die Fertigspritze (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-Paed 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 Lösungsmittel zu vermeiden).
3. Das Stopfensystem **langsam** bis zur blauen Markierung vorschieben. Dabei gelangt das Lösungsmittel 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 Lösungsmittel zu mischen, bis eine homogene Suspension entsteht (**nicht waagrecht oder nach unten halten**, da sonst Lösungsmittel 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.: +49 (0)800 8253325
Fax: +49 (0)800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7000494.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Januar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Art.-Nr. 1107103811