

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Sixantone® 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Zweikammerspritze mit 352,9 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel enthält:

30,0 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuprorelin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Zweikammerspritze enthält 5,0 mg Carmellose-Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Sixantone wird bei erwachsenen Männern zur Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms angewendet.

Zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms; begleitend zur und nach der Strahlentherapie. Zur Behandlung des lokalisierten hormonabhängigen Prostatakarzinoms bei Patienten des mittleren und Hoch-Risikoprofils in Kombination mit der Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Einmal sechsmonatlich 352,9 mg Retardmikrokapseln mit 30,0 mg Leuprorelinacetat suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel s.c. applizieren.

Sixantone 30 mg kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom sowie bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren und Hoch-Risikoprofils angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Zur Anwendung des 6-Monats-Depots bei Kindern liegen zurzeit keine Erfahrungen vor. Für die Anwendung bei Kindern mit Pubertas praecox steht das 1-Monats-Depot Enantone Monats-Depot und das 3-Monats-Depot Trenantone zur Verfügung.

Art der Anwendung

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

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

Sixantone wird einmal alle sechs Monate als subkutane Injektion verabreicht. Das Applikationsintervall sollte 168 Tage bis maximal 182 Tage (24 bis 26 Wochen) betragen.

Die Injektionsstelle sollte alle 6 Monate gewechselt werden. Dabei kann die subkutane

Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder z. B. den Oberschenkel erfolgen.

In der Regel ist die Therapie hormonabhängiger Prostatakarzinome mit Sixantone eine Langzeitbehandlung.

Die Behandlung von Patienten, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, mit einem GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon)-Analogon, kann auch nach Erreichen einer Kastrationsresistenz fortgeführt werden. Die relevanten Leitlinien sind hierbei zu beachten.

Klinische Daten haben gezeigt, dass bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom, eine begleitend zur und nach der Strahlentherapie eingesetzte 3-jährige Androgenentzugstherapie einer 6-monatigen vorzuziehen ist (siehe auch Abschnitt 5.1). In medizinischen Leitlinien wird für Patienten ($T_3 - T_4$), die eine Strahlentherapie erhalten, eine Androgenentzugstherapie mit einer Behandlungsdauer von 2–3 Jahren empfohlen.

Bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils wird die Kombination aus Strahlentherapie und einer 4–6-monatigen Androgenentzugstherapie mit GnRH-Analoga und bei Tumoren des Hoch-Risikoprofils wird eine 2–3-jährige Androgenentzugstherapie empfohlen.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere synthetische GnRH-Analoga, gegen Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Suspensionsmittels.
- Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms.

Sixantone ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt und ist während der Schwangerschaft und Stillzeit generell kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

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

Nach chirurgischer Kastration bewirkt Sixantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels.

Wegen des kurzfristigen Anstiegs des Serumtestosteronspiegels zu Beginn der Therapie, der zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann, sollten Patienten mit drohenden neurologischen Komplikationen, Wirbelsäulenmetastasen sowie Harnwegsobstruktionen während der ersten Behandlungswochen engmaschig überwacht werden.

Für die Initialphase der Behandlung sollte die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens erwogen werden, um so die möglichen Folgeerscheinungen des anfänglichen Testosteronanstiegs und die Verschlechterung der klinischen Symptomatik abzuschwächen.

Der Therapieerfolg sollte regelmäßig (insbesondere aber bei Anzeichen für eine Progression trotz adäquater Therapie) durch klinische Untersuchungen (rektale Austastung der Prostata, Sonographie, Skelettszintigraphie, Computertomographie) und durch Überprüfung der Phosphatasen bzw. des prostataspezifischen Antigens (PSA) und des Serumtestosterons kontrolliert werden.

Eine Langzeit-Androgendeprivationstherapie mit GnRH-Analoga bzw. Orchiektomie ist mit einem erhöhten Risiko der Knochendemineralisierung assoziiert. Bei Risikopatienten kann dies zu einer Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führen.

Metabolische Veränderungen und kardiovaskuläres Risiko:

Epidemiologische Daten haben gezeigt, dass die Hemmung der körpereigenen Sexualhormonproduktion, wie z. B. während einer Androgendeprivationstherapie mit GnRH-Analoga zu einer Veränderung des Stoffwechsels (Herabsetzung der Glucosetoleranz 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. Diabetiker und Patienten mit erhöhtem Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollen während der Behandlung mit Sixantone angemessen überwacht werden.

Eine Androgendeprivationstherapie kann die QT-Zeit verlängern. Bei Patienten mit einer QT-Zeitverlängerung in der Vorgeschichte oder mit einem Risiko für eine QT-Zeitverlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig QT-zeitverlängernde Arzneimittel einnehmen (siehe Abschnitt 4.5), sollte daher vor der Anwendung von Sixantone eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung inklusive des Risikos für die Entstehung von Torsade de pointes durchgeführt werden.

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.

Die Anwendung von Sixantone kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Sixantone enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Zweikammerspritze.

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 intra-

kraniellen 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgendeprivationstherapie zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Sixantone mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu einer QT-Zeitverlängerung führen, oder Arzneimitteln, die ein Risiko zur Entstehung von Torsade de pointes haben, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika und andere sorgfältig geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Sixantone ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt und ist während der Schwangerschaft und Stillzeit generell kontraindiziert.

Fertilität bei Männern: Klinische und pharmakologische Studien an Männern haben gezeigt, dass die Unterdrückung der Fertilität spätestens 24 Wochen nach Absetzen einer kontinuierlichen Leuprorelin-Applikation voll reversibel war.

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

Wegen der insbesondere zu Therapiebeginn häufig auftretenden Müdigkeit, welche auch durch die zugrunde liegende Tumorerkrankung bedingt sein kann, kann dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen gering oder mäßig beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Anfangs kommt es regelmäßig zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosteronspiegels (Flare-Phänomen), der zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome führen kann. Es kann zum Auftreten oder zu einer Zunahme von Harnwegsobstruktion und deren Folgen (beispielsweise Hämaturie) kommen. Bei Patienten mit ossären Metastasen kann es zu einer Zunahme von Knochenschmerzen kommen. Bei Patienten mit Rückenmarkskompression können Muskelschwäche in den Beinen, Lymphödeme und Parästhesie (als neurologische Symptome) auftreten. Diese Zunahme der Beschwerden geht üblicherweise spontan zurück, ohne dass Sixantone abgesetzt werden muss.

Aufgrund des Entzuges der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Bei den Häufig-

keiten zu Nebenwirkungen sind 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).

Siehe Tabelle

Hinweise:

Die Reaktion auf die Sixantone-Therapie kann durch Messung der Serumspiegel von Testosteron, saurer Phosphatase und PSA kontrolliert werden. So steigt der Testosteronspiegel bei Behandlungsbeginn zunächst an und sinkt dann während eines Zeitraumes von zwei Wochen wieder ab. Nach zwei bis vier Wochen werden Testosteronspiegel

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Nicht bekannt	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	Allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Eosinophilie, Hautausschlag)
Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen
Nicht bekannt	Nesselsucht, Atembeschwerden, Schüttelfrost
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Gewichtszunahme
Häufig	Appetitabnahme/Appetitzunahme
Selten	Veränderung einer diabetischen Stoffwechsellaage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten)
Nicht bekannt	Metabolisches Syndrom (inklusive Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Häufig	Depression, Stimmungsschwankungen (bei Langzeitanwendung von Sixantone), Schlafstörungen
Gelegentlich	Stimmungsschwankungen (bei kurzer Anwendung von Sixantone)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel
Selten	Vorübergehende Geschmacksveränderungen
Sehr selten	Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Leuprorelin bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet. Hypophysenblutungen
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Augenerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Sehstörung
<i>Herzerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Herzklopfen, Verlängerung der QT-Zeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Gelegentlich	Blutdruckveränderungen (Hypertonie, Hypotonie)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich	Diarrhöe
<i>Affektionen der Leber und Gallenblase</i>	
Häufig	Abnorme Leberfunktion (inkl. Gelbsucht), Abnormer Leberfunktionstest, gewöhnlich vorübergehend
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr häufig	Hyperhidrosis
Gelegentlich	Trockene Haut bzw. Schleimhaut, Nachtschweiß
Selten	Alopezie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Nicht bekannt	Interstitielle Lungenerkrankung
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Sehr häufig	Knochenschmerzen, Muskelschwäche
Häufig	Auftreten von Gelenk- bzw. Rückenschmerzen
Gelegentlich	Muskelschmerzen
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung (siehe Abschnitt 4.4), Osteoporose (inklusive vertebrale Frakturen)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 3



Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und Brustdrüse	
Sehr häufig	Erektile Dysfunktion, Verminderung oder Verlust der Libido und der Potenz, Verkleinerung der Hoden
Häufig	Gynäkomastie
Gelegentlich	Testikuläre Schmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie
Gelegentlich	Harnverhaltung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle z. B. Verhärtungen, Rötung, Schmerzen, Ödeme, Juckreiz, Abszesse, Schwellung, Knoten- und Nekrosenbildung, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden. Vermehrtes Schwitzen, Müdigkeit
Häufig	Periphere Ödeme, Parästhesie, Schlafstörungen
Untersuchungen	
Sehr häufig	Auftreten einer Gewichtszunahme
Häufig	Anstiege der LDH, der Transaminasen, der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase, die jedoch Ausdruck der Grundkrankheit sein können.
Gelegentlich	Gewichtsabnahme

erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie beobachtet werden, und die über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen bleiben.

Ein Anstieg saurer Phosphatasespiegel kann in der Anfangsphase der Therapie erfolgen und ist vorübergehender Natur. Gewöhnlich werden nach einigen Wochen wieder Normalwerte bzw. annähernde Normalwerte erreicht.

Im Fall von sehr häufig auftretenden Spritzenabszessen sollten die Testosteronspiegel überprüft werden, da eine unzureichende Resorption von Leuprorelin aus dem Depot mit einem möglichen Wiederanstieg des Testosteronspiegels resultieren kann.

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 Patienten 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 gefunden werden, die sich von denen nach täglicher

Applikation von 1 mg oder einer Applikation von 30 mg alle 6 Monate unterscheiden.

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: L02AE02

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Sixantone, 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 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 Testosteronspiegel, und damit zu einer Beeinflussung des Wachstums des karzinomatös veränderten Prostatagewebes, das durch Dihydrotestosteron – gebildet durch Reduktion von Testosteron in den Prostatazellen – normalerweise stimuliert wird.

Die kontinuierliche Applikation von Leuprorelinacetat führt zu einer Abnahme der Anzahl und/oder der Empfindlichkeit (sogenannte „down regulation“) der in der Hypophyse vorhandenen Rezeptoren und in der Folge zum Abfall der LH-, FSH- und DHT-Spiegel. Der Testosteronspiegel wird dabei innerhalb von 2 bis 4 Wochen in den Kastrationsbereich abgesenkt.

Auch in Tierversuchen konnte die hormonsenkende Wirkung und Wachstumshemmung von Prostatakarzinomen nachgewiesen werden.

Den experimentellen und klinischen Studien zufolge bewirkt die 6-monatliche Behandlung mit Sixantone nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Verabreichung von Sixantone einen anfänglichen Anstieg von LH und FSH, gekennzeichnet durch einen passageren Spiegelanstieg von Testosteron und Dihydrotestosteron. Da in Einzelfällen in den ersten drei Wochen eine damit zusammenhängende kurzfristige symptomatische Verschlechterung des Krankheitsbildes beobachtet wurde, ist bei Männern mit Prostatakarzinom die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen zu erwägen.

Die Langzeittherapie mit Sixantone bewirkt bei allen Patienten eine Senkung der LH- und FSH-Spiegel; es werden beim Mann Androgenspiegel erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie vorliegen. Diese Veränderungen treten meist zwei bis drei Wochen nach Therapiebeginn auf und sind über den gesamten Behandlungszeitraum manifest. Gegebenenfalls kann eine Orchiektomie durch eine Therapie mit Sixantone, das alle 6 Monate verabreicht werden muss, ersetzt werden. Kastrationsspiegel für Testosteron konnten bisher nach kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat über fünf Jahre gehalten werden.

Klinische Wirksamkeit

In einer multizentrischen, randomisierten Phase III Studie mit Leuprorelinacetat wurden 263 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der Stadien T₃–T₄ oder pT₃, N₀, M₀ ausgewertet. Eine Kombination aus Strahlentherapie mit einer Langzeit-Androgenentzugstherapie über 3 Jahre erhielten 133 Patienten und eine alleinige dreijährige Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat 130 Patienten.

Basierend auf den ASTRO (Phoenix) Kriterien lag das 5-Jahres-progressionfreie Überleben bei 60,9 % (64,7 %) in der Kombinationstherapie im Vergleich zu 8,5 % (15,4 %) in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie [p = 0,0001; (p = 0,0005)]. Entsprechend den ASTRO Kriterien lag das Progressionsrisiko 3,8-mal höher in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie (95 % CI [2,17; 6,49]). Die mediane klinische oder biochemische progressionsfreie Überle-

benszeit nach ASTRO Definition lag bei 641 Tagen (95 % CI [626; 812]) in der Gruppe mit alleiniger Androgenentzugstherapie und bei 2.804 Tagen (95 % CI [2090; -]; $p < 0,0001$) in der Gruppe mit Kombinationstherapie. Es ergaben sich weitere statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich einer lokoregionalen Progression [HR 3,6 (95 % CI [1,9; 6,8]; $p < 0,0001$)], metastatischer Progression ($p < 0,018$) und metastasenfreiem Überleben ($p = 0,018$) für die Gruppe mit Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Androgenentzugstherapie.

Die Ergebnisse dieser Studie konnten zeigen, dass eine 3-jährige Androgenentzugstherapie mit Leuporelinacetat in Kombination mit Strahlentherapie der alleinigen 3-jährigen Androgenentzugstherapie mit Leuporelinacetat überlegen ist.

Die kombinierte Androgenentzugstherapie mit GnRH-Analoga war auch einer alleinigen Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom überlegen, wie die folgende Studie belegt.

In der randomisierte RTOG 85-31 Studie wurden 977 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom der Stadien T₁–T₃ mit Lymphknotenmetastasen, Kapseldurchbruch der Prostata oder Penetration des Prostatakarzinoms in die Samenbläschen aufgenommen. Eine Kombination aus Strahlentherapie mit einer Langzeit-Androgenentzugstherapie mit Goserelin erhielten 488 Patienten und eine alleinige Strahlentherapie 489 Patienten. Wie die Studienergebnisse zeigen, war die kombinierte Androgenentzugstherapie mit Strahlentherapie der alleinigen Strahlentherapie überlegen. Das 10-Jahres-Progressionsfreie-Überleben lag bei 37 % gegenüber 23 % ($p < 0,001$), das Progressionsfreie-Überleben mit einem PSA-Wert $< 1,5$ ng/ml lag bei 31 % gegenüber 9 % ($p < 0,0001$), lokale Rezidive traten bei 23 % gegenüber 38 % auf ($p < 0,0001$) und eine Metastasen bedingte Progression trat bei 24 % gegenüber 39 % auf ($p < 0,0001$). Das Gesamtüberleben lag bei 49 % gegenüber 39 % ($p = 0,002$) und die krankheitspezifische Mortalität lag bei 16 % gegenüber 22 % ($p = 0,0052$).

Die Überlegenheit für die Androgenentzugstherapie mit GnRH-Analoga in Kombination mit einer Strahlentherapie im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils wird durch die folgende Studie belegt.

Die randomisierte Phase III Studie RTOG 94-08 wurde bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom im Stadium T_{1b}, T_{1c}, T_{2a} oder T_{2b} und einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml durchgeführt. Die Subpopulation der Patienten mit mittlerem Risikoprofil, definiert als ein Gleason-Score von 7 oder ein Gleason-Score ≤ 6 in Verbindung mit einem PSA-Wert von > 10 ng/ml bis 20 ng/ml oder das klinische Tumorstadium T_{2b} umfasste in der Gruppe mit Kurzzeit-Androgenentzugstherapie über 4 Monate, zwei Monate vor und zwei Monate überlappend mit der Strahlentherapie 524 Patienten und in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie 544 Patienten. In der Subpopulation mit mittlerem Risikoprofil war die Gruppe der kombinierten Behandlung aus Androgenentzugstherapie

mit Leuporelinacetat oder Goserelin und Strahlentherapie der Patientengruppe mit alleiniger Strahlentherapie überlegen. Das Gesamtüberleben lag nach 10 Jahren bei 61 % gegenüber 54 % [Hazard Ratio 1,23, 95 % KI (1,02–1,49; $p = 0,03$)]. Die krankheitspezifische Mortalität lag bei 3 % gegenüber 10 % [Hazard Ratio 2,49, 95 % KI (1,50–4,11; $p = 0,004$)] und die biochemische Progression bei 28 % gegenüber 45 % [Hazard Ratio 1,79, 95 % KI (1,45–2,21; $p < 0,001$)].

Der Nachweis für den Einsatz bei lokalisiertem Prostatakarzinom des Hoch-Risikoprofils beruht auf veröffentlichten Studien zur Strahlentherapie in Kombination mit GnRH-Analoga einschließlich Leuporelinacetat. Es wurden klinische Daten aus fünf veröffentlichten Studien analysiert (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 und D'Amico et al., JAMA 2004), die alle den Vorteil der Kombination von GnRH-Analoga mit Strahlentherapie zeigen. Eine klare Differenzierung zwischen den Studienpopulationen für die Indikationen lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und lokales Prostatakarzinom des Hoch-Risikoprofils war in den veröffentlichten Studien nicht möglich.

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

In klinischen Studien konnte bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom der Nutzen einer zusätzlichen Wirkstoffgabe, wie etwa Inhibitoren der Androgensynthese (z. B. Abirateronacetat), Androgen-Rezeptor-Inhibitoren (z. B. Enzalutamid), Taxane (z. B. Docetaxel oder Cabazitaxel) oder Strahlentherapeutika (z. B. Radium-223) zusätzlich zu GnRH-Agonisten, wie Leuporelinacetat gezeigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Freisetzung

Der Wirkstoff Leuporelinacetat wird nach Injektion der Depotsuspension Sixantone kontinuierlich aus dem Milchsäurepolymer über den Zeitraum von 6 Monaten freigesetzt. Das Polymer wird dabei wie chirurgisches Nahtmaterial resorbiert.

Resorption

Die Leuporelin Spiegel im Serum steigen nach einmaliger s. c. Applikation von Sixantone bei Prostatakrebspatienten rasch an und fallen dann nach einigen Tagen auf ein Plateau ab. Innerhalb von 1,8 Stunden werden im Mittel maximale Serumspiegel von 102 ng/ml gemessen. In der Plateauphase befinden sich nachweisbare Spiegel im Serum bis > 26 Wochen nach der Applikation. Bei einigen Patienten waren Leuporelin Spiegel bis zu 30 Wochen nachweisbar. Abb. 1 zeigt den Verlauf des Leuporelin Spiegels nach einmaliger Gabe von Sixantone.

Ein erster Wiederanstieg des Testosteronspiegels wird im Mittel nach 200 Tagen beobachtet, wenn keine weitere Injektion von Sixantone erfolgt.

Verteilung und Elimination

Das Verteilungsvolumen von Leuporelin beträgt bei Männern 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min (bestimmt unter Anwendung von Enantone Monats-Depot).

Bei wiederholter Gabe kommt es zu einer anhaltenden Senkung des Testosteronspiegels in den Kastrationsbereich, ohne dass der Testosteronspiegel wie nach erstmaliger Injektion einen vorübergehenden Anstieg zeigt.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion

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

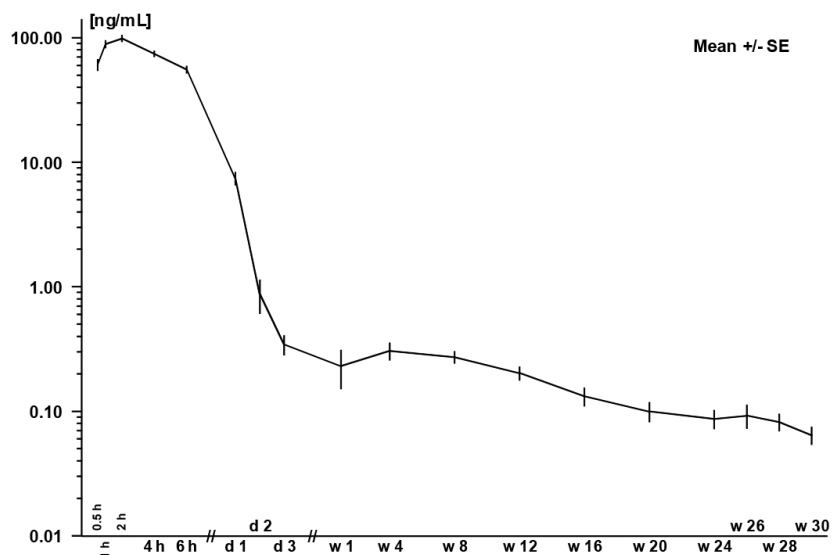


Abb. 1: Leuporelin Spiegel im Serum nach einmaliger s. c. Applikation von Sixantone bei Prostatakrebspatienten



Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktion (Kreatininwert > 2 mg/dl) wurden nach Gabe von Leuporelin (als Enantone Monats-Depot) teilweise höhere Leuporelinserumspiegel gemessen. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten sich keine Auswirkungen auf den Leuporelinserumspiegel.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Leuporelinacetat zeigten bei beiden Geschlechtern Auswirkungen auf das Fortpflanzungssystem, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Wirkungen zu erwarten sind. Diese Wirkungen sind im Prinzip nach einer Erholungsphase reversibel (siehe Abschnitt 5.1).

Leuporelinacetat zeigte keine teratogene Wirkung. Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen auf das Reproduktionssystem zeigte sich Embryotoxizität und -letalität bei Kaninchen.

Studien zur Karzinogenität wurden an Ratten und Mäusen über 24 Monate durchgeführt. Bei Ratten wurde nach subkutaner Injektion eine dosisabhängige Zunahme von gutartigen Hypophysenhypophysenhyperplasien und gutartigen Hypophysenadenomen bei Dosierungen von 0,6 bis 4 mg/kg/Tag beobachtet. Kein derartiger Effekt wurde bei Mäusen beobachtet, so dass der Effekt an Ratten als spezie-spezifisch angesehen werden kann.

Leuporelinacetat wirkte nicht mutagen in einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Retardmikrokapseln:
270,0 mg Polymilchsäure
Mannitol (Ph. Eur.)

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend. Sixantone soll nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln injiziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Retardmikrokapseln und das Suspensionsmittel sind 36 Monate haltbar.

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

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwen-

det 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 Suspension erneut aufzuschütteln.

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 mit 352,9 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel.

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

Die injizierbare Suspension erst zum Zeitpunkt der Anwendung vorbereiten und sofort verwenden.

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 Sixantone Suspension

1. Spritzenstempel bis zum Anschlag eindrehen.
2. **Spritze mit der Kanüle senkrecht nach oben halten.**
3. Das Stopfensystem **langsam** bis zur blauen Markierung vorschieben. Dabei gelangt das Suspensionsmittel über den Bypass in die vordere 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 durch Bewegung nach links und rechts oder Aufklopfen auf das Zeigefingergrundgelenk gut aufschütteln (**nicht waagrecht oder nach unten halten**, da sonst Suspensionsmittel austreten kann).
6. Vor der Injektion die Schutzkappe von der Injektionsnadel **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 ordnungsgemäß 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/leuporelin>



7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Tel.: +49 (0)800 825 332 5
Fax: +49 (0)800 825 332 9
E-Mail: medinfo@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

63660.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Juli 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. Februar 2014

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Mitvertrieb

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Telefon: 0351 3363-3
Telefax: 0351 3363-440
E-Mail: info@apogepha.de

Art.-Nr. 1107102623

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt