



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zweikammerspritze mit 44,1 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel enthält 3,75 mg des Wirkstoffes Leuprorelinacetat, entsprechend 3,57 mg Leuprorelin.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Art der Anwendung

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

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

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

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

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

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

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, gegen Poly(glycolsäure-co-milchsäure) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Suspensionsmittels.
- Schwangerschaft und Stillzeit.
- Prämaligne oder maligne Veränderungen des Endometriums (bei Endometriumablation/Endometriumresektion).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Orale Kontrazeptiva

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

#### Symptomverschlechterung

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

#### Einfluss auf die Knochendichte

Brustkrebsindikation:

Eine Behandlung mit GnRH-Analoga kann zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Im Rahmen einer Studie mit einem anderen GnRH-Analogen betrug nach 2-jähriger Behandlung des frühen Brustkrebses der durchschnittliche Verlust der

Knochendichte 6,2 % im Oberschenkelhals und 11,5 % in der Lendenwirbelsäule. Dieser Verlust ist teilweise reversibel. In der 1-jährigen Nachsorgeuntersuchung zeigte sich eine Erholung der Knochendichte um 3,4 % im Oberschenkelhals und um 6,4 % in der Lendenwirbelsäule bezogen auf den Ausgangswert vor Behandlung. Dabei basieren die Erholungswerte auf sehr wenigen Daten.

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

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

Benigne Indikationen:

Die Anwendung von GnRH-Agonisten verursacht in einem 6-monatigen Behandlungszeitraum wahrscheinlich durchschnittlich eine monatliche Abnahme der Knochendichte um 1 %. Jede 10-%ige Abnahme der Knochendichte führt zu einer 2- bis 3-fachen Erhöhung des Frakturrisikos.

Wenn nach einer vorausgegangenen Behandlung mit GnRH-Agonisten Symptome wieder auftreten, sollte vor einer weiteren Therapie mit Enantone-Gyn Monats-Depot abgesichert werden, dass die Knochendichte im Normalbereich liegt.

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

Bei Patientinnen, die Leuprorelin zur Behandlung einer Endometriose erhielten, zeigte sich, dass eine zusätzliche Hormonersatztherapie den Verlust der Knochendichte und vasomotorische Symptome vermindert.

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

#### Schmier- und Entzugsblutungen

In den ersten Wochen der Behandlung mit Enantone-Gyn Monats-Depot können bei einigen Patientinnen vaginale Blutungen von unterschiedlicher Dauer und Intensität auftreten. Diese Blutungen sind vermutlich Blutungen aufgrund des Östradiolentzugs und kommen üblicherweise von selbst zum Stillstand. Falls die Blutungen fort-dauern, sollte die Ursache untersucht wer-

den. Normalerweise tritt 1–2 Monate nach Therapiebeginn eine Amenorrhoe ein. In wenigen Fällen wurde das Auftreten einer Schmierblutung beobachtet.

#### Weiteres

Die Dauer der Behandlung sollte im Falle der benignen Indikationen ohne zusätzliche prophylaktische Maßnahmen 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

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

Wie bei anderen GnRH-Agonisten kann bei gleichzeitiger Anwendung von Enantone-Gyn Monats-Depot mit Gonadotropinen ein ovariell Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auftreten.

Patientinnen mit Bluthochdruck sollten sorgfältig überwacht werden.

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

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

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

Enantone-Gyn Monats-Depot enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Zweikammerspritze.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt geworden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Zur Verhütung sollten fertile Frauen während der Behandlung mit Enantone-Gyn Monats-Depot und nach Therapieende bis die Menstruation wieder einsetzt, nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden anwenden.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

zu einer Amenorrhoe. Häufig treten Zwischenblutungen auf.

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

Aufgrund des Entzugs der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ ), 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

#### Hinweis:

Durch das medikamentös ausgelöste Östrogendefizit kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Ein vergleichbarer

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Sehr selten	Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, z. B. Urtikaria), anaphylaktische Reaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig	Erhöhter Appetit
Häufig	Appetitverminderung
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Stimmungsschwankungen, Depression
Gelegentlich	Nervosität, Schlafstörungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerz
Gelegentlich	Migräneartige Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, Parästhesien/ Taubheitsgefühl, Schwindel
Sehr selten	Vorübergehende Geschmacksveränderungen. Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Enantone-Gyn Monats-Depot bei Patientinnen mit Hypophysenadenom berichtet.
Nicht bekannt	Krampfanfälle
<b>Augenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Sehstörungen
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Herzklopfen, Kreislaufschwäche
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Hitzewallungen
Häufig	Lymphödem
Sehr selten	Blutdruckerhöhung bzw. -senkung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Atembeschwerden
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich	Durchfall, Verstopfung, abdominelle Beschwerden, Flatulenz/Blähungen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Häufig	Juckreiz, Veränderung der Kopf- oder Körperbehaarung (Abnahme/ Zunahme), Akne, trockene Haut

Fortsetzung auf Seite 3



## Fortsetzung Tabelle

<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig	Rückenschmerz, Muskelschwäche
Sehr selten	Glieder-, Gelenk- und Muskelschmerzen
Nicht bekannt	Knochendemineralisierung
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Sehr häufig	Schmierblutungen, Veränderung/Abnahme der Libido, trockene Vagina, Größenab- oder -zunahme der Brust
Häufig	Vaginitis, Ausfluss
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Schwitzen
Häufig	Ödeme, Müdigkeit, Benommenheit; Rötungen oder Lokalreaktionen an der Einstichstelle, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden.
Gelegentlich	Schwächegefühl oder Asthenie
Sehr selten	Brustkorbschmerzen
<b>Untersuchungen</b>	
Gelegentlich	Gewichtszu- oder -abnahme
Nicht bekannt	Es wurde über ein Ansteigen des Serumcholesterins sowie über einen Anstieg von Enzymen wie Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) oder Transaminasen wie ALT (SGPT), AST (SGOT) oder $\gamma$ -GT berichtet.

Effekt wird auch nach Ovariectomie oder in der natürlichen Menopause beobachtet. Entsprechende Befunde können sich nach Beendigung der Behandlung weitgehend zurückbilden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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](http://www.bfarm.de)  
 anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

Selbst bei Verabreichung von Dosen bis zu 20 mg Leuprorelinacetat pro Tag über zwei Jahre, die bei ersten klinischen Studien Anwendung fanden, konnten keine anderen bzw. neuen Nebenwirkungen, die sich von denen nach täglicher Applikation von 1 mg oder monatlicher Applikation von 3,75 mg unterschieden, gefunden werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
 GnRH-Analoga  
 ATC-Code: L02A E

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Enantone-Gyn Monats-Depot, ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommen-

den 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 ovarielle Steroidsynthese. Im Gegensatz zum physiologischen GnRH, das pulsatil vom Hypothalamus freigesetzt wird, blockiert das auch als GnRH-Agonist bezeichnete Leuprorelinacetat bei therapeutischer Daueranwendung die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse kontinuierlich und verursacht nach einer initialen kurzfristigen Stimulation deren Desensibilisierung („Down-Regulation“). Als Folge kommt es nach zwei bis drei Wochen zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit gleichzeitigem Abfall des Estradiol(E<sub>2</sub>)-Spiegels auf Werte, die nach einer Ovariectomie oder in der Postmenopause erreicht werden, und zu einem Ausbleiben der Regelblutung. Aus der Kenntnis dieser pharmakologischen Wirkungsmechanismen ergeben sich für Leuprorelinacetat folgende Therapieansätze bei hormonabhängigen, gynäkologischen Erkrankungen.

#### Endometriose

Östrogene stimulieren das Wachstum von Endometriumgewebe. Unter Enantone-Gyn Monats-Depot kommt es nach einem initialen kurzfristigen E<sub>2</sub>-Anstieg zu einem nachfolgenden Abfall der Werte bis in den postmenopausalen Bereich (E<sub>2</sub> < 30 pg/ml). Dieser hypoöstrogene Zustand bleibt während der gesamten Therapiedauer zuverlässig erhalten und führt zu atrophischen Veränderungen am uterinen und ektopischen Endometriumgewebe. Dies führt im Verlauf der Behandlung zum Verschwinden von Endometrioseherden, verhindert die Bildung neuer Endometrioseimplantate und reduziert Adhäsionen, was letztendlich zur Abnahme von Schmerzen und typischen Symptomen führt. Die Regelblutung setzt im Mittel ca.

3 Monate nach Ende der empfohlenen Sechs-Monats-Therapie wieder ein.

#### Uterus myomatosus

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

#### Endometriummablation und Resektion

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

#### Mammakarzinom

Östrogene wirken stimulierend auf das Wachstum hormonabhängiger Mammakarzinome. Aufgrund der Suppression der Östradiolbildung und Absenkung der E<sub>2</sub>-Spiegel in den postmenopausalen Bereich eignen sich GnRH-Analoga zur Therapie des Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen, wenn eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Freisetzung

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

#### Resorption

Die Abbildung 1 auf Seite 4 zeigt die Leuprorelinspiegel im Serum nach einmaliger s.c. Applikation von Enantone-Gyn Monats-Depot. Innerhalb von 1 Stunde werden Serumspiegel von 13 ng/ml gemessen. Nachweisbare Spiegel im Serum liegen bis 35 Tage nach der letzten Applikation vor.

#### Verteilung und Elimination

Das Verteilungsvolumen von Leuprorelin beträgt bei Männern 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min (bestimmt unter Anwendung von Leuprorelinacetat als Depot).

#### Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit, berechnet durch Vergleich mit der AUC einer i.v. Gabe von 1 mg Leuprorelinacetat, beträgt nach 28 Tagen für die Depotformulierung von Leuprorelinacetat 98 %, gemessen bei Männern; die Bioverfügbarkeit bei Frauen liegt nach einer vorliegenden Untersuchung wahrscheinlich niedriger (bei ca. 75 %).



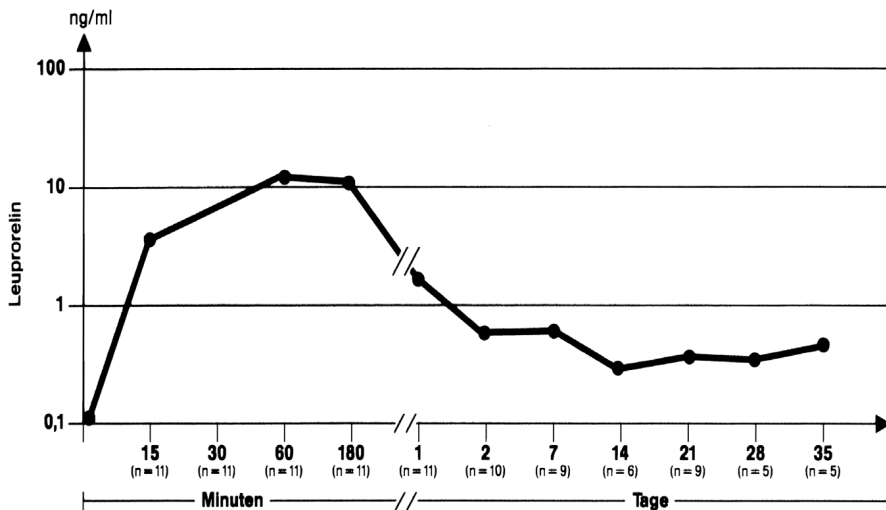


Abb. 1: Leuporelinspiegel im Serum nach einmaliger Applikation von 3,75 mg s.c.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion/Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nach Gabe von Enantone-Gyn Monats-Depot teilweise höhere Leuporelinserumspiegel gemessen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dagegen verminderte Werte. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität (LD<sub>50</sub>)

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 Leuporelinacetat-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 Leuporelinacetat/kg KG pro Woche) und über 12 Monate (subkutane Applikation bis zu 32 mg Leuporelinacetat/kg KG pro Monat) durchgeführt. Bei allen Dosierungen (die niedrigste getestete Dosis betrug 0,8 mg Leuporelinacetat/kg KG pro Monat) kam es zu lokalen Hautläsionen an der Injektionsstelle und zu atrophischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen. Bei der Ratte traten bei allen Dosierungen Vakuolen in Leberzellen und in den tubulären Epithelzellen der Niere auf. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen sind aufgrund der endokrinologischen Wirkung der Substanz zu erklären.

#### Karzinogenität, Mutagenität, Beeinflussung der Fertilität

##### Karzinogenität

Karzinogenitätsstudien wurden über zwei Jahre an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei Ratten zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme von Hypophysenadenomen. Diese Befunde traten nach täglicher subkutaner Applikation bei Dosierungen von 0,6 bis 4 mg bei der Ratte während 24 Monaten auf. Bei Mäusen traten Hypophysenadenome bei Dosierungen von 60 mg/kg/die über zwei Jahre nicht auf.

#### Mutagenität

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

#### Fertilität

Untersuchungen an geschlechtsreifen weiblichen Ratten, die Leuporelinacetat jeweils zweimal täglich 10 µg s.c. über 14 Tage bzw. 40 µg s.c. über 13 Tage erhielten, zeigten nach Absetzen der Substanz eine Zunahme der Organgewichte von Uterus und Ovarien, einen Anstieg der Hormonspiegel sowie ein Auftreten von frischen Corpora lutea. Untersuchungen an weiblichen und männlichen unreifen Ratten über 3 Monate bei fortgesetzter (200 µg/kg KG/Tag) bzw. intermittierender (0,8 bzw. 2,4 mg/kg KG/Monat) Applikation haben gezeigt, dass in der anschließenden Erholungsphase ein normales Reproduktionsverhalten vorliegt. Die F<sub>1</sub>-Generation zeigte keine Anomalitäten. Das Reproduktionsverhalten der F<sub>1</sub>-Generation wurde nicht untersucht. Klinische und pharmakologische Studien haben gezeigt, dass die Unterdrückung der Fertilität nach Absetzen einer 24-wöchigen kontinuierlichen Leuporelinacetat-Applikation voll reversibel war.

#### Reproduktionstoxizität

Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Embryotoxische/embryonale Wirkungen wurden beim Kaninchen bei Dosen über 0,24 µg/kg beobachtet.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Retardmikrokapseln:  
 33,1 mg Poly(glycolsäure-co-milchsäure) 1:3  
 Mannitol (Ph. Eur.)  
 Gelatine

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

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Retardmikrokapseln und das Suspensionsmittel sind 36 Monate haltbar.

Bei Auftreten einer Verfärbung der Retardmikrokapseln und/oder Trübung des klaren Suspensionsmittels vor der Suspendierung darf die Zweikammerspritze nicht mehr verwendet werden.

Nach der Zubereitung entsteht eine milchig-trübe Suspension.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Vor der Injektion ist die 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 enthält 44,1 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel.

Folgende Packungsgrößen sind erhältlich:  
 1 Zweikammerspritze  
 3 Zweikammerspritzen  
 Klinikpackung mit 1 Zweikammerspritze

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

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

#### Anleitung zur Herstellung der Enantone-Gyn Monats-Depot 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 ab-**



**drehen!** 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.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

39769.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
 ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
 DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 28.April 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.Juli 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

Art..Nr. 1107100879

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt