

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutrate® Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 22,5 mg Leuprorelinacetat (entsprechend 21,42 mg Leuprorelin).

1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 11,25 mg Leuprorelinacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält 1,6 bis 2,7 mg (< 1 mmol) Natrium (in Form von Carmellose-Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Pulver: weißes bis weißgraues Pulver.

Lösungsmittel: klare, farblose und partikel-freie Lösung (pH 5,0–7,0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lutrate® Depot ist indiziert für die palliative Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die üblicherweise empfohlene Dosis von Lutrate® Depot ist 22,5 mg, die in Form einer dreimonatlichen Depot-Injektion erhältlich ist und einmal alle drei Monate in Form einer intramuskulären Injektion verabreicht wird.

Lutrate® Depot ist unter der Aufsicht eines Arztes, der ausreichende Erfahrung in der Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung besitzt, zu verabreichen.

Die Dosis von Lutrate® Depot 22,5 mg, die die kontinuierliche Abgabe von Leuprorelinacetat über einen Zeitraum von 3 Monaten ermöglicht, ist als Depotrezeptur formuliert. Das gefriergetrocknete Pulver ist zu rekonstituieren und als intramuskuläre Injektion in Abständen von 3 Monaten zu verabreichen. Intraarterielle oder intravenöse Verabreichung ist zu vermeiden. Das mikrosphärische Pulver aus der Lutrate® Depot Durchstechflasche ist unmittelbar vor der intramuskulären Injektion zu rekonstituieren. Wie auch bei anderen in regelmäßigen Abständen durch Injektion verabreichten Arzneimitteln ist die Injektionsstelle von Zeit zu Zeit zu wechseln.

Die Therapie mit Lutrate® Depot sollte nicht abgesetzt werden, wenn eine Rückbildung oder Besserung eintritt.

Das Ansprechen auf die Lutrate® Depot-Therapie ist durch regelmäßige Messungen des Testosteron-Serumspiegels sowie des PSA-Wertes zu überwachen. Klinische Studien haben gezeigt, dass während der ersten 4 Tage der Behandlung bei der Mehrzahl von Patienten ohne Orchiektomie der Testosteronspiegel ansteigt. Dann nehmen

die Werte ab und erreichen innerhalb von 3–4 Wochen Kastrationsniveau. Sobald diese Werte erreicht wurden, wurde das Kastrationsniveau (definiert als Testosteron von 0,5 ng/ml oder weniger) aufrechterhalten, solange die Therapie mit dem Arzneimittel andauerte.

Wenn das Therapieansprechen suboptimal erscheint, ist es ratsam, sich zu versichern, dass der Serumtestosteronspiegel das Kastrationsniveau erreicht hat oder auf diesem verbleibt. Eine vorübergehende Erhöhung der Werte der sauren Phosphatase tritt manchmal in der Anfangsperiode der Behandlung auf, die Werte verringern sich jedoch normalerweise ab der 4. Behandlungswoche wieder auf normale oder beinahe normale Werte.

Dauer der Behandlung

Lutrate® Depot wird als intramuskuläre Injektionen in Abständen von drei Monaten verabreicht.

In der Regel erfordert die Therapie von fortgeschrittenem Prostatakrebs mit Lutrate® Depot eine langfristige Behandlung und die Therapie sollte nicht abgesetzt werden, wenn eine Rückbildung oder Besserung eintritt.

Besondere Personengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lutrate® Depot bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Deswegen darf Lutrate® Depot nicht bei Kindern oder Jugendlichen angewendet werden, bis Daten über die Sicherheit und Wirkung verfügbar werden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Lutrate® Depot wurde bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Ältere Patienten

Bei der klinischen Studie mit Lutrate® Depot betrug das Durchschnittsalter der Probanden 71,0 ± 9,2 Jahre. Deshalb gibt die Fachinformation die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Lutrate® Depot in dieser Personengruppe wieder.

Art der Anwendung

Lutrate® Depot darf nur intramuskulär verabreicht werden. Wenden Sie keine andere Art der Verabreichung an. Wurde es irrtümlich subkutan verabreicht, ist der Patient sorgfältig zu überwachen, da es für Lutrate® Depot keine Daten über andere Verabreichungswege neben dem intramuskulären gibt. Für Anweisungen zur Rekonstitution dieses Arzneimittels vor Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. In der medizinischen Literatur wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen auf synthetisches LHRH oder LHRH-Agonisten-Analoga beschrieben.

Vorherige Orchiektomie.

Lutrate® Depot darf nicht als alleinige Behandlung für Patienten mit Prostatakrebs und mit nachgewiesener Rückenmarkkompression oder spinalen Metastasen eingesetzt werden.

Lutrate® Depot ist nicht für die Anwendung bei Frauen bestimmt.

Lutrate® Depot ist nicht indiziert für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Anfangsstadium einer Lutrate® Depot-Behandlung kann, wie bei Behandlung mit anderen LHRH-Agonisten, ein vorübergehendes Ansteigen des Testosteronspiegels auftreten. In einigen Fällen kann das mit einem „Aufblammen“ (sog. flare) oder einer Exazerbation des Tumorstadiums einhergehen, wodurch sich die Prostatakrebs-symptome vorübergehend verschlechtern. Diese Symptome klingen gewöhnlich bei der Fortsetzung der Therapie wieder ab (siehe Abschnitt 4.8). „Aufblammen“ kann sich in einzelnen Fällen in Form von systemischen oder neurologischen Symptomen äußern (z. B. Knochenschmerzen). Bei anderen LHRH-Agonisten wurden auch Fälle von Orchitrophie und Gynäkomastie beschrieben.

Die Behandlung sollte sofort abgesetzt werden, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Anaphylaxie/anaphylaktische Reaktion schließen lassen (Dyspnoe, Asthma, Rhinitis, angio-neurotisches Ödem oder Glottisödem, niedriger Blutdruck, Urtikaria, Ausschlag, Pruritus oder interstitielle Pneumonie). Vor dem Beginn der Behandlung sind die Patienten aufzuklären und darauf aufmerksam zu machen, dass sie die Behandlung beenden und ihren Arzt aufsuchen müssen, wenn eines der oben genannten Symptome auftritt. Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Leuprorelin auftrat, sind genau zu überwachen und dürfen nicht erneut mit Lutrate® Depot behandelt werden.

Bei mit Leuprorelinacetat behandelten Patienten wurden vereinzelte Fälle von uretraler Obstruktion (mit oder ohne Hämaturie) und Rückenmarkskompression oder metastatischen Wirbelsäulenläsionen beobachtet, die zu Lähmung mit oder ohne letale Komplikationen beitragen können. Patienten mit dem Risiko uretraler Obstruktion, Rückenmarkskompressionen oder metastatischen Wirbelsäulenläsionen sind sorgfältig zu beobachten und in den ersten Wochen der Behandlung genau zu überwachen. Bei diesen Patienten ist eine prophylaktische Behandlung mit Antiandrogenen in Betracht zu ziehen.

Sollten urologische/neurologische Komplikationen auftreten, sind diese entsprechend zu behandeln.

Es gibt ein erhöhtes Risiko depressiver Störungen (die schwerwiegend sein können) bei Patienten, die eine Behandlung mit GnRH-Agonisten, wie zum Beispiel Leuprorelinacetat, erhalten. Die Patienten müssen entsprechend informiert und gegebenenfalls behandelt werden, wenn Symptome auftreten.

Lutrate® Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension



Reduzierte Knochendichte wurde in der medizinischen Literatur bei Männern berichtet, die eine Orchiektomie hatten oder mit einem LHRH-Agonisten behandelt wurden. Zusätzliche Antiandrogentherapie zum Behandlungsregime reduzierte den Knochenverlust, erhöht aber das Risiko anderer nachteiliger Auswirkungen wie zum Beispiel Gerinnungsprobleme und Ödeme. Wird ein Antiandrogen längere Zeit verwendet, ist auf die mit seinem längeren Einsatz verbundenen Kontraindikationen und Vorsichtsmaßnahmen entsprechend zu achten. Bei Patienten mit einem Risiko oder einer Vorgeschichte von Osteoporose ist die Indikation sorgfältig zu überdenken und sie sind während einer Behandlung mit Leuprorelinacetat engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Leberfunktionsstörungen und Ikterus mit erhöhten Leberenzymwerten wurden bei Verwendung von Leuprorelinacetat berichtet. Daher ist eine genaue Beobachtung erforderlich und im Bedarfsfall sind geeignete Maßnahmen einzuleiten.

Das Ansprechen auf die Lutrate® Depot-Therapie ist in regelmäßigen Abständen anhand der klinischen Parameter und durch Messung der Testosteron- und PSA-Serumwerte zu überwachen.

Bei den Patienten können Stoffwechselveränderungen auftreten (z. B. Glucoseintoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes), Bluthochdruck, Gewichtsveränderungen und Herz-/Kreislaufkrankungen. Wie bei einem derartigen Arzneimittel zu erwarten ist, kann sich Diabetes entwickeln oder verstärken, deswegen sind bei Diabetespatienten während einer Behandlung mit Lutrate® Depot häufigere Kontrollen der Blutzuckerwerte erforderlich. Patienten mit einem hohen Risiko für Stoffwechsel- oder Herz-/Kreislaufstörungen sind sorgfältig zu untersuchen, bevor eine Behandlung begonnen wird, und während der Androgenentzugstherapie entsprechend zu überwachen. Eine Therapie mit Leuprorelinacetat führt zur Suppression des Hypophysen-Gonaden-Systems. Die Ergebnisse der Diagnosetests der Hypophysen-gonadotropischen und gonadalen Funktionen, die während und nach der Leuprorelinacetat-Therapie durchgeführt werden, können beeinflusst werden.

Bei Patienten unter Behandlung mit Leuprorelinacetat wurde eine Verlängerung der Prothrombinzeit berichtet. Bei Patienten mit bekannten Gerinnungsstörungen, Thrombozytopenie oder bei Behandlung mit Antikoagulanzen ist bei der Behandlung mit Leuprorelinacetat Vorsicht geboten.

Bei Verabreichung von Leuprorelinacetat wurden Krampfanfälle berichtet. Diese Fälle wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Anfällen, Epilepsie, zerebrovaskulären Erkrankungen, Anomalien oder Tumoren des Zentralnervensystems beobachtet und bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln wie Bupropion und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) behandelt wurden, bei denen ebenfalls ein Zusammenhang im dem Auftreten von Anfällen besteht. Es wurden auch Anfälle bei Patienten berichtet, die keinen der zuvor beschriebenen medizinischen Zustände aufwiesen.

Leuprorelinacetat ist bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (einschließlich Herzinsuffizienz), Thromboembolie, Ödeme, Depression und Hypophysenapoplexie mit Vorsicht zu verwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Eine Androgenentzugstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von QT-Verlängerung oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), muss der Arzt das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes vor Beginn einer Behandlung mit Lutrate® Depot berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetisch basierten Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit Leuprorelinacetat durchgeführt. Da Leuprorelinacetat ein Peptid ist, das, wie in speziellen Studien festgestellt wurde, in erster Linie durch Peptidasen und nicht durch Cytochrom P-450 Enzyme abgebaut wird, und das Arzneimittel nur zu ungefähr 46 % an Plasmaproteine gebunden ist, sind pharmakokinetische Arzneimittel-Wechselwirkungen nicht zu erwarten.

Da eine Androgenentzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Lutrate® Depot mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, oder Arzneimitteln, die Torsade de Pointes verursachen können, wie Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika, usw. Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Lutrate® Depot ist nicht indiziert für die Anwendung bei schwangeren Frauen.

Leuprorelinacetat-Injektionen können den Fötus schädigen, wenn sie einer schwangeren Frau verabreicht werden.

Es besteht daher die Möglichkeit eines spontanen Aborts, wenn das Arzneimittel während einer Schwangerschaft verabreicht wird.

Stillzeit

Lutrate® Depot darf stillenden Frauen nicht verabreicht werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Lutrate® Depot auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen werden jedoch möglicherweise durch Sehstörungen und Schwindel beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Lutrate® Depot basiert auf den Ergebnissen einer Phase III-Studie, bei der Prostatakrebspatienten mit zwei intramuskulären Dosen von Lutrate® Depot im Abstand von drei Monaten behandelt wurden und anschließend insgesamt 6 Monate weiter unter Beobachtung standen. Die meisten berichteten behandlungsbezogenen Nebenwirkungen werden durch die spezifische pharmakologische Wirkung von Leuprorelinacetat verursacht und hängen mit der Testosteronunterdrückungstherapie zusammen.

Die mit Lutrate® Depot am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Hitzewallungen, Müdigkeit, Asthenie, übermäßiges Schwitzen, Übelkeit und Knochenschmerzen.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Untersuchungen werden im Folgenden nach Systemorganklassen (SOC) und in der Reihenfolge abnehmenden Auftretens 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: < $1/10.000$).

Siehe Tabelle 1

Hinsichtlich des Schweregrads waren 84,7 % aller behandlungsbezogenen Nebenwirkungen leicht oder mäßig. Am häufigsten

Tabelle 1: Anzahl und Häufigkeit von Nebenwirkungen unter Behandlung mit Lutrate Depot 22,5 mg.

Kategorie	
SOC	
<i>Häufigkeit:</i>	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
<i>Häufig:</i>	verminderter Appetit
<i>Gelegentlich:</i>	Hypercholesterinämie
Psychiatrische Erkrankungen:	
<i>Häufig:</i>	Schlaflosigkeit, verringerte Libido. Längerfristige Anwendung: Stimmungsschwankungen, Depression
<i>Gelegentlich:</i>	Schlafstörungen, emotionale Störung, Angststörungen, Wut. Kurzzeitige Anwendung: Stimmungsschwankungen, Depression

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle 1

Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Häufig:</i>	Schwindel
<i>Gelegentlich:</i>	Geschmacksstörung, veränderte Hautsensibilität (Formikation), Kopfschmerzen, Lethargie
Augenerkrankungen	
<i>Gelegentlich:</i>	verschwommenes Sehen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Gelegentlich:</i>	Pleuritis
<i>Nicht bekannt:</i>	Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Gelegentlich:</i>	Tinnitus
Gefäßerkrankungen	
<i>Sehr häufig:</i>	Hitzewallungen
<i>Häufig:</i>	Erröten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Häufig:</i>	Übelkeit, Durchfall
<i>Gelegentlich:</i>	Oberbauchschmerzen, Verstopfung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Häufig:</i>	Hyperhidrose, Pruritus, kalte Schweißausbrüche
<i>Gelegentlich:</i>	Papeln, Hautausschlag, generalisierter Juckreiz, Nachtschweiß
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Knochenschmerzen, Gelenkschmerzen
<i>Gelegentlich:</i>	Rückenschmerzen, Schmerzen des Bewegungsapparats, Nackenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Häufig:</i>	Pollakisurie, Nykturie, Schmerzen in den Harnwegen, schwächerer Harnstrahl
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Häufig:</i>	Erektionsstörungen
<i>Gelegentlich:</i>	Schmerzen in den Brustwarzen, Beckenschmerzen, Hodenatrophie, testikuläre Funktionsstörung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<i>Häufig:</i>	Müdigkeit, Asthenie, Schmerzen, lokale Nebenwirkungen (siehe Tabelle 2)
<i>Gelegentlich:</i>	Wärmegefühl, Hyperhidrose
Untersuchungen	
<i>Häufig:</i>	erhöhte Alaninaminotransferasewerte, erhöhte Aspartataminotransferasewerte, erhöhte Triglyzeridwerte, erhöhte Kreatinphosphokinase, erhöhte Blutzuckerwerte
<i>Gelegentlich:</i>	erhöhte Kalziumwerte, erhöhte Kreatinwerte, erhöhte Laktatdehydrogenasewerte, verringerte Kaliumwerte, erhöhte Kaliumwerte, erhöhte Harnstoffwerte, im EKG verlängerte QT-Zeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5), verkürzte QT-Zeit im EKG, T-Wellen-Inversion im EKG, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase, glomeruläre Filtrationsrate, verringerte Hämatokritwerte, abnorme hämatologische Testwerte, verringerte Hämoglobinwerte, vergrößertes mittleres Zellvolumen, verringerte Anzahl an Erythrozyten, erhöhtes Resturinivolumen

Tabelle 2: Häufigkeit von Patienten mit lokalen Nebenwirkungen während der Lutrate Depot-Therapie.

Primäre SOC* Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Patienten mit ähnlichen lokalen unerwünschten Reaktionen %
<i>Sehr häufig</i>	
Schmerzen an der Injektionsstelle	10,4
<i>Häufig</i>	
Erythem an der Injektionsstelle	3,1
Verhärtung an der Injektionsstelle	2,5
<i>Gelegentlich</i>	
Beschwerden an der Injektionsstelle	0,6
Urtikaria an der Injektionsstelle	0,6
Hitzegefühl an der Injektionsstelle	0,6
Blutungen an der Injektionsstelle	0,6
Arthralgie	0,6
Muskel- und Skelettschmerzen	0,6
Schmerzen an der Gefäßpunktionsstelle	0,6

* Die Studienteilnehmer können in mehr als eine Kategorie fallen; SOC: Systemorganklasse.

wurden Hitzewallungen (77,3 %) berichtet, von denen 57,7 % vom Schweregrad als leicht und 17,2 % als mäßig beurteilt wurden. Fünf Fälle von Hitzewallungen (3,1 %) wurden als schwer eingestuft.

Insgesamt wurden während der Studie von 24 Patienten (14,7 %) 38 lokale unerwünschte Reaktionen an der Injektionsstelle berichtet.

Die lokalen unerwünschten Reaktionen nach Injektion von Lutrate® Depot 22,5 mg entsprechen den Reaktionen, die bei anderen ähnlichen, ebenfalls intramuskulär injizierten Produkten berichtet werden. Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem und Verhärtung an der Injektionsstelle waren die am häufigsten berichteten Reaktionen. Gelegentlich auftretende unerwünschte Reaktionen waren Beschwerden, Urtikaria, Hitzegefühle und Schmerzen an der Injektionsstelle, Gelenkschmerzen, Muskel- und Skelettschmerzen (Tabelle 2).

Diese Ereignisse wurden alle als nicht schwerwiegend und mild bis mittelschwer eingestuft. Kein Patient setzte die Therapie wegen lokal auftretender unerwünschter Reaktionen ab.

Andere Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Leuprorelinacetat-Behandlung berichtet wurden, umfassen: periphere Ödeme, Lungenembolie, Palpitationen, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Schüttelfrost, peripherer Schwindel, Hautausschlag, Gedächtnisverlust, Sehstörungen und eine Veränderung der Hautsensibilität. Ein Infarkt bei vorbestehendem Hypophysenadenom wurde in seltenen Fällen nach der Verabreichung von kurz- und langwirksamen LHRH-Agonisten berichtet. Es wurden seltene Fälle von Thrombozytopenie und Leukopenie berichtet. Veränderungen der Glucosetoleranz wurden berichtet.

Veränderungen der Knochendichte

In der medizinischen Literatur wurde eine reduzierte Knochendichte bei Männern berichtet, die eine Orchiektomie hatten oder mit einem LHRH-Analogen behandelt wurden. Es ist zu erwarten, dass unter einer längeren Behandlung mit Leuprorelin zunehmend Symptome von Osteoporose auftreten. In Bezug auf ein erhöhtes Risiko für Knochenbrüche aufgrund von Osteoporose siehe Abschnitt 4.4.

Verschlimmerung der Anzeichen und Symptome der Erkrankung

Eine Behandlung mit Leuprorelinacetat kann während der ersten Behandlungswochen eine Verschlimmerung der Anzeichen und Symptome der Erkrankung verursachen. Wenn es zu einer Verschlechterung medizinischer Probleme, wie Wirbelsäulenmetastasen und/oder Harnstau oder Hämaturie kommt, können neurologische Probleme wie Schwäche und/oder Parästhesien der unteren Gliedmaßen oder eine Verschlechterung der Harnwegs Symptome auftreten (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-

Lutrate® Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension



Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de).

4.9 Überdosierung

Es gibt keine klinischen Erfahrungen der Auswirkungen einer akuten Überdosierung von Lutrate® Depot oder Leuprorelinacetat. In klinischen Studien mit täglich subkutan verabreichtem Leuprorelinacetat bei Patienten mit Prostatakrebs verursachten Dosen bis zu täglich 20 mg zwei Jahre lang keine Nebenwirkungen, die sich von denen mit der 1 mg/Tag Dosis unterschieden.

Bei Tierversuchen verursachten Dosierungen von bis zu 500-mal der empfohlenen Dosis für Menschen Atemnot, verringerte Aktivität und lokale Reizungen an der Injektionsstelle. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig überwacht und symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie. Hormone und verwandte Mittel. Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga; ATC-Code: L02AE02.

Die chemische Bezeichnung von Leuprorelinacetat ist 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl-ethylamid.

Leuprorelinacetat ist bei oraler Verabreichung inaktiv auf Grund der schlechten Membranpermeabilität und der fast vollständigen Inaktivierung durch intestinale proteolytische Enzyme.

Leuprorelinacetat hat potente LHRH-Agonisteneigenschaften bei kurzfristiger und intermittierender Therapie, jedoch bei Verabreichung in kontinuierlicher nichtpulsatiler Weise verursachen LHRH-Analoga eine Hemmung der Gonadotropinsekretion und eine Unterdrückung der testikulären Steroidogenese.

Bei Bindung an hypophysäre LHRH-Rezeptoren verursacht Leuprorelinacetat eine anfängliche Zunahme des zirkulierenden luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH), was zu einem akuten Anstieg des Testosteron- und Dihydrotestosteronspiegels führt. Zwischen fünf und acht Tagen nach der Verabreichung des Arzneimittels führen LHRH-Analoga jedoch zur Desensibilisierung des LHRH-Rezeptorkomplexes und/oder zur Herunterregulierung der vorderen Hypophyse. Da sich weniger Rezeptoren auf der Zelloberfläche befinden, ist die Zellstimulation herabgesetzt, und es wird weniger Gonadotropin synthetisiert und sezerniert. Schließlich wird die LH- und FSH-Sekretion nach mehreren Wochen Behandlung mit einem LHRH-Agonisten unterdrückt. Dies führt dazu, dass Leydigzellen in den Hoden kein Testosteron mehr produzieren, und das Serum-Testos-

teron innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Beginn der Behandlung auf Kastrationswerte sinkt ($\leq 0,5$ ng/ml).

An einer offenen multizentrischen klinischen Studie mit Mehrfachgabe von Lutrate® Depot nahmen 163 Patienten mit Prostatakrebs teil. Das Ziel war die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lutrate® Depot bei Verabreichung an Prostatakrebspatienten, die von einer Androgenentzugstherapie profitieren könnten. Sie erhielten im Abstand von 3 Monaten intramuskulär 2 Dosen Lutrate® Depot.

Der Testosteronspiegel wurde an verschiedenen Tagen während der 168 Tage der Studiendauer gemessen. Die Proben für die Testosteronmessungen wurden an den Tagen 0 (1 und 4 Stunden), 2, 14, 28, 56, 84 vor der Dosierung, 84 (1 und 4 Stunden nach der Dosierung), 86, 112 und 168 abgenommen. Der primäre Endpunkt war definiert als Testosteron-Werte $\leq 0,5$ ng/ml und keine fehlenden Daten für die Tage 28, 84 und 168. Jeder Patient, dessen Testosteronwerte höher waren als 0,5 ng/ml oder bei dem Testosteronwerte für einen der Hauptmesszeitpunkte fehlten (d. h. die Tage 28, 84 und 168) wurde als Therapieversager klassifiziert, außer wenn die Daten aufgrund eines vom Prüfpräparat unabhängigen Ereignisses, wie z. B. Tod des Studienteilnehmers, fehlten. Wenn an einem der Hauptmesszeitpunkte (d. h. die Tage 28, 84 und 168) Daten aufgrund eines mit dem Prüfpräparat oder der Behandlung in Zusammenhang stehenden unerwünschten Nebenwirkung Daten fehlten, wurde der Patient als Therapieversager klassifiziert.

Nach der ersten Injektion stiegen die mittleren Testosteronspiegel rasch von den Ausgangswerten ($4,09 \pm 1,79$ ng/ml) an und erreichten am zweiten Tag Spitzenwerte (C_{max}) von $6,33 \pm 3,40$ ng/ml. Nach Erreichen des Höchstwertes sank der Testosteronspiegel und 98,8 % (159/161) der auswertbaren Patienten hatten am Tag 28 Kastrationsniveau (definiert als Testosteronwert unter $\leq 0,5$ ng/ml) erreicht. Zu diesem Zeitpunkt erreichten 77,0 % der Patienten das strengere Kriterium eines Testosteronwertes $\leq 0,2$ ng/ml. (Abbildung 1). An Tag 168 hatten 99,4 % der auswertbaren Patienten

(150/151) Testosteronspiegel $\leq 0,5$ ng/ml und 90,7 % hatten Werte $\leq 0,2$ ng/ml.

Nach der Definition des primären Endpunkts (siehe Definition oben) hielten 98,1 % (158/161) der Patienten die Kastrationswerte während der Studie aufrecht.

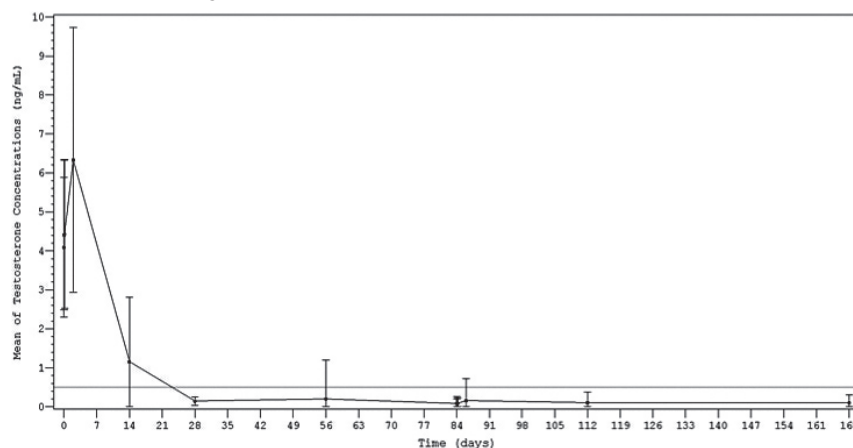
Die Ergebnisse einer Sensitivitätsanalyse, bei der einzelne Testosteronausreißer oder fehlende Daten als Therapieversager gewertet wurden, ergaben zu jedem Zeitpunkt Kastrationsraten um oder über 92 % (Tag 28, 97,5 % (157/161); Tag 56, 93,2 % (150/161); Tag 84 vor der Verabreichung, 96,9 % (156/161); Tag 84 1 Stunde nach Verabreichung 91,9 % (148/161); Tag 84 4 Stunden nach Verabreichung 91,9 % (148/161); Tag 86 93,8 % (151/161); Tag 112 92,5 % (149/161) und Tag 168 93,2 % (150/161)).

Die Häufigkeit der Testosteronausreißer kurz nach der zweiten Verabreichung betrug 6,8 % (11/161) und die Häufigkeit der Testosteron-Durchbruchsreaktionen betrug 6,2 % (10/161). Keiner der transienten Testosteronausreißer ging mit einem LH-Anstieg, klinischen Symptomen oder einem Anstieg der PSA-Werte einher.

Bei keinem der Patienten mit einer Testosteron-Durchbruchsreaktion wurden arzneimittelbedingte Nebenwirkungen berichtet, die auf einen klinischen Testosteron-Durchbruch hinweisen (Harnverhalt, Rückenmarkskompression oder Exazerbation der Knochenschmerzen).

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten die Bestimmung der Serum-LH-, FSH- und PSA-Konzentrationen. An Tag 14 nach der ersten Lutrate® Depot-Injektion waren der mittlere LH- und FSH-Serumspiegel unter die Ausgangswerte gefallen. Die Werte blieben von Tag 28 bis zum Ende der Studie deutlich unter den Ausgangswerten. Während der Behandlung nahm der durchschnittliche PSA-Serumspiegel allmählich ab (erster Monat) und blieb dann bis zum Ende der Studie dauerhaft unter dem Ausgangswert. Es wurde jedoch eine breitere interindividuelle Abweichung der PSA Konzentrationen während der gesamten Studie beobachtet.

Abbildung 1: Durchschnittlicher (\pm SD) Testosteronplasmaspiegel während der Behandlung mit zwei aufeinanderfolgenden Injektionen Lutrate Depot 22,5 mg im Abstand von 3 Monaten



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach zwei aufeinanderfolgenden Injektionen von Lutrate® Depot im Abstand von 3 Monaten in einer Auswahl von Prostatakrebspatienten (N = 30) war die maximale Leuporelinacetat-Plasmakonzentration unter den zwei Zyklen ähnlich. Nach der ersten Verabreichung (Tage 0–84) war C_{max} $46,79 \pm 18,008$ ng/ml. Die mittlere Dauer zur Erreichung von C_{max} (T_{max}) betrug 0,07 Tage, entsprechend 1,68 Stunden (Bereich 1,008–4,008 Stunden).

Verteilung

Es wurde keine Arzneimittelverteilungsstudie mit Lutrate® Depot durchgeführt. Bei gesunden männlichen Probanden jedoch betrug das mittlere Steady-State-Verteilungsvolumen von Leuporelinacetat nach einem intravenösen (IV) 1,0 mg Bolus 27 Liter. Die *in vitro* Bindung an menschliche Plasmaproteine betrug 43 % bis 49 %.

Elimination

Es wurde keine Arzneimittelausscheidungsstudie mit Lutrate® Depot durchgeführt.

Es wird angenommen, dass Leuporelin in kleinere inaktive Peptide metabolisiert wird, die ausgeschieden oder weiter katabolisiert werden.

Bei männlichen Probanden fand man nach einem intravenösen Bolus von 1,0 mg Leuporelinacetat eine mittlere systemische Clearance von 7,6 l/h, mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 3 Stunden auf der Grundlage eines 2-Kompartiment-Modells.

Nach Verabreichung von Leuporelinacetat an 3 Patienten wurden weniger als 5 % der Dosis als Ausgangssubstanz und M-I-Metabolit im Harn nachgewiesen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik des Arzneimittels wurde bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien mit Leuporelinacetat zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Wie aufgrund seiner bekannten pharmakologischen Eigenschaften zu erwarten ist, zeigten nichtklinische Studien Auswirkungen auf die Reproduktionssysteme, die reversibel waren. In den Studien zur Reproduktionstoxizität zeigte Leuporelinacetat keine Teratogenität. Bei Kaninchen wurde jedoch Embryotoxizität/Letalität beobachtet.

Karzinogenitätsstudien bei Ratten mit subkutan verabreichtem Leuporelinacetat (0,6 bis 4 mg/kg/Tag) zeigten eine dosisabhängige Zunahme von Hypophysenadenomen. Eine signifikante, jedoch nicht dosisabhängige Zunahme von Pankreas-Inselzelladenomen bei Weibchen und testikulären interstitiellen Zelladenomen bei Männchen mit höchstem Anteil bei der niedrigdosierten Gruppe, wurde ebenfalls beobachtet. Die

Verabreichung von Leuporelinacetat führte zur Wachstumshemmung bestimmter hormonabhängiger Tumoren (Prostatatumoren bei männlichen Noble und Dunning Ratten und DMBA induzierte Mammatumoren bei weiblichen Ratten). Bei Karzinogenitätsstudien an Mäusen wurden diese Wirkungen nicht beobachtet. Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Lutrate® Depot durchgeführt.

Studien mit Leuporelinacetat zeigten, dass das Produkt in einer Serie von *in vitro* und *in vivo* Tests nicht mutagen war. Es wurden keine Mutagenitätsstudien mit Lutrate® Depot durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des Lyophilisates (Durchstechflasche):

Polysorbat 80
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Carmellose-Natrium (E 466)
Triethylcitrat
Polymilchsäure (PLA)

Bestandteile des Lösungsmittels (Fertigspritze):

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Für die Rekonstitution des Lutrate® Depot Pulvers ist nur das für Lutrate® Depot vorgesehene sterile Lösungsmittel zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre.

Nach Rekonstitution mit dem Lösungsmittel muss die Suspension unmittelbar verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung enthält:

- Eine (1) Durchstechflasche aus Typ I Glas mit 22,5 mg Leuporelinacetat als lyophilisiertes Pulver, verschlossen mit einem Elastomerstopfen und einem Aluminium-Flip-off-Verschluss mit Kunststoffkappe.
- Eine (1) Fertigspritze aus Typ I Glas mit 2 ml Lösungsmittel, verschlossen mit einem Elastomerstopfen.
- Ein (1) Polycarbonat-/HDPE Adaptersystem mit einer (1) sterilen 20G Nadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Art der Anwendung

Das mikrosphärische Pulver aus der Lutrate® Depot Durchstechflasche ist unmittelbar vor

der intramuskulären Injektion zu rekonstituieren. Es ist darauf zu achten, dass dies unter aseptischen Bedingungen erfolgt.

Die rekonstituierte Lösung ist eine milchig-weißliche Suspension.

Für die Rekonstitution von Lutrate® Depot darf kein anderes Lösungsmittel verwendet werden.

Die Rekonstitution von Lutrate® Depot ist nach den folgenden Anweisungen durchzuführen:

1



Verschlusskappe von der Durchstechflasche abnehmen.

2



Adaptersystem (purpurfarben) an der Durchstechflasche anbringen, bis ein „Klicken“ hörbar ist.

3



Weißer Halterung an der das Lösungsmittel enthaltenden Spritze befestigen. Gummikappe von der Spritze mit dem Lösungsmittel entfernen und an dem Adaptersystem anbringen.

4



Die Spritze und die Durchstechflasche sicher zusammengefügt aufrecht halten, und den Kolben langsam in die Spritze drücken, um das gesamte Lösungsmittel in die Durchstechflasche zu füllen.

5



Während die Spritze noch mit der Durchstechflasche verbunden ist, die Durchstechflasche vorsichtig ca. eine Minute lang schütteln, bis eine gleichförmig milchig-weiße Suspension entstanden ist.

Lutrate® Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension



6



Das System umdrehen und den Kolben langsam herausziehen, um das in der Durchstechflasche enthaltene resuspendierte Arzneimittel in die Spritze aufzuziehen.

7



Den oberen Teil des Adapters entgegen dem Uhrzeigersystem drehen und die Spritze vom Adaptersystem abnehmen. Das Arzneimittel ist nun bereit zur Anwendung.

8



Die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer reinigen und die Haut trocknen lassen. Die Suspension intramuskulär in den oberen äußeren Quadranten des Gluteus-Muskels injizieren.

Reste des Arzneimittels können sich an der Durchstechflaschenwand ablagern oder Klumpen bilden. Das ist völlig normal. Während der Produktherstellung wird die Durchstechflasche mit überschüssigem Arzneimittel gefüllt, um sicherzustellen, dass eine endgültige Dosis von 22,5 mg Leuprorelinacetat verabreicht wird.

Das Arzneimittel darf nur für eine einzige Injektion verwendet werden. Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GP PHARM, S.A.
Pol ind Els Vinyets – els Fogars. Sector 2
Carretera comarcal 244, km22
08777 Sant Quintí de Mediona.
Spanien

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 17
82166 Gräfelfing
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

92440.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.07.2015

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt