

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sixantone - Zweikammerspritze

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel enthält:  
30 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 28,58 mg Leuprorelin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Carmellose-Natrium, 5 mg/Zweikammerspritze  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.  
Zweikammerspritze mit weißem Pulver und klarem, farblosem Lösungsmittel.  
Die vor der Injektion zubereitete Suspension hat einen pH-Wert-Bereich von 5-7.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Sixantone soll unter der Anleitung eines Mediziners verabreicht werden, der über eine angemessene Erfahrung in der Kontrolle des Ansprechens auf die Therapie verfügt.

##### *Dosierung*

Einmal sechsmonatlich eine Sixantone - Zweikammerspritze als subkutane Injektion applizieren. Die Retardmikrokapseln ermöglichen eine kontinuierliche Freisetzung von Leuprorelinacetat für die Dauer von 6 Monaten.

##### *Art und Dauer der Anwendung*

Zur subkutanen Anwendung.

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

Die Suspension von Sixantone ist unmittelbar vor der Gabe frisch zuzubereiten. Anweisungen zur Vorbereitung der Zweikammerspritze siehe Abschnitt 6.6.

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

Die Injektionsstelle soll, wie bei anderen Arzneimitteln, die subkutan appliziert werden, regelmäßig gewechselt werden. Dabei kann die subkutane Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder den Oberschenkel erfolgen.

In der Regel ist die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms mit Sixantone eine Langzeitbehandlung, und die Therapie soll nicht abgebrochen werden, wenn eine Remission oder Besserung der Symptome eintritt.

Der Therapieerfolg soll regelmäßig (insbesondere aber bei Anzeichen für eine Progression trotz adäquater

Therapie) durch klinische Untersuchungen und durch Überprüfung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und des Serumtestosterons kontrolliert werden.

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

Zur Anwendung von Sixantone bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.3).

#### Dosisanpassung bei speziellen Patientengruppen

Es wurden keine klinischen Studien mit Sixantone an Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt. Nach Gabe von Leuprorelinacetat als 1-Monats-Depot wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion teilweise höhere Leuprorelin Spiegel gemessen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dagegen verminderte Werte. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere synthetische GnRH-Analoga oder GnRH-Derivate, Polymilchsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Intraarterielle Injektion.
- Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms.
- Nach chirurgischer Kastration (Sixantone bewirkt keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels).
- Frauen, Kinder und Jugendliche.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wie andere GnRH-Agonisten führt Leuprorelinacetat während der ersten Wochen der Behandlung zu einem vorübergehenden Anstieg der Serumkonzentrationen von Testosteron, Dihydrotestosteron und der sauren Phosphatase. Bei den Patienten kann es daher zum Flare-Phänomen kommen – einer Verschlechterung der Symptome oder zum Auftreten neuer Symptome, einschließlich Hämaturie oder Obstruktion von Ureter oder Blasenaustritt, Knochenschmerzen bei Patienten mit einer Metastasierung in die Knochen, Schwäche der unteren Extremitäten und Parästhesie durch Rückenmarkskompression bei Patienten mit einer Metastasierung in die Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.8). Diese Beschwerden klingen bei Fortsetzung der Therapie üblicherweise wieder ab.

Drei Tage vor Beginn der Leuprorelin-Therapie und während der ersten 2 – 3 Wochen 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.

Patienten mit drohenden neurologischen Komplikationen, Wirbelsäulen- und/oder Hirnmetastasen sowie Harnwegsobstruktionen sollten während der ersten Behandlungswochen engmaschig überwacht werden.

Über Fälle von Ureterobstruktion und Rückenmarkskompression, die zu Lähmungserscheinungen mit oder ohne letale Komplikationen beitragen können, wurde im Zusammenhang mit GnRH-Agonisten berichtet. Bei Entwicklung einer Rückenmarkskompression oder Nierenfunktionsstörung sollte eine standardmäßige Therapie dieser Komplikationen eingeleitet werden.

Der unter der Langzeittherapie mit GnRH-Analoga bzw. Orchiektomie auftretende Hypogonadismus kann zu einer Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko führen, wobei die Entwicklung einer Osteoporose nach Orchiektomie durch erhöhte Cortisolspiegel ausgeprägter ist als nach Applikation von GnRH-Analoga. Zu Osteoporose-bedingten Frakturen unter antiandrogener Therapie liegen nur in limitiertem Umfang Daten vor. Bei Risikopatienten kann die zusätzliche Gabe eines Bisphosphonats eine Knochendemineralisierung verhindern.

Epidemiologische Daten ergaben, dass während der Androgenentzugstherapie metabolische Veränderungen (z. B. Verschlechterung der Glukosetoleranz oder eines bestehenden Diabetes) sowie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten können. Prospektive Studien konnten die Verbindung zwischen einer Behandlung mit GnRH-Analoga und einem Anstieg der kardiovaskulären Mortalität jedoch nicht bestätigen. Patienten mit einem hohen Risiko für Stoffwechselveränderungen,

Metabolisches Syndrom oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollten angemessen überwacht werden. Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern. Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Sixantone das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

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

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

Patienten mit Bluthochdruck sollten unter der Therapie sorgfältig überwacht werden.

Das Ansprechen auf die Sixantone-Therapie kann durch Messung der Serumspiegel von Testosteron und PSA (prostataspezifisches Antigen) kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Ein Teil der Patienten hat eventuell Tumore, die nicht auf die Beeinflussung durch Hormone ansprechen. Das Ausbleiben einer klinischen Verbesserung trotz adäquater Testosteron-Suppression ist diagnostisch für diesen Zustand, in dem von einer weiteren Therapie mit Sixantone nicht profitiert wird.

Nach chirurgischer Kastration bewirkt Sixantone keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels bei Männern.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut*

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Leuprorelin wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut (SCAR) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können. Die Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf schwerwiegende unerwünschte Reaktionen der Haut hin überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome solcher Reaktionen auftreten, sollte Leuprorelin sofort abgesetzt und ggf. eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### *Idiopathische intrakranielle Hypertonie*

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

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

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

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Sixantone mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Arzneimitteln, die Torsade de Pointes auslösen können wie Klasse IA- (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III-Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid); oder auch Methadon, Moxifloxacin Neuroleptika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft/Stillzeit:

Entfällt, da Sixantone bei Frauen kontraindiziert ist.

##### Fertilität bei Männern:

Klinische und pharmakologische Studien haben gezeigt, dass die Unterdrückung der Fertilität nach Absetzen einer bis zu 24-wöchigen kontinuierlichen Leuprorelinacetat-Applikation voll reversibel war.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Sixantone auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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 Erkrankung sein können.

#### 4.8. Nebenwirkungen

Aufgrund des Entzuges der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (> 1/1.000 bis < 1/100), selten (> 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Zu Beginn der Behandlung kommt es regelmäßig zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosteronspiegels, was zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome, dem Flare-Phänomen, führen kann (Auftreten oder Zunahme von Knochenschmerzen, Harnwegsobstruktion und deren Folgen, Rückenmarkskompressionen, Muskelschwäche in den Beinen, Lymphödeme). Diese Zunahme der Beschwerden geht üblicherweise spontan zurück, ohne dass Sixantone abgesetzt werden muss.

Nebenwirkungen, die unter Sixantone beobachtet wurden, sind hauptsächlich auf die spezifische pharmakologische Wirkung von Leuprorelinacetat zurückzuführen, nämlich die Zu- und Abnahme von bestimmten Hormonkonzentrationen. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen sind Hitzewallungen und vorübergehende Rötungen an der Injektionsstelle. Hitzewallungen kommen bei etwa 34 % der Patienten vor.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	nicht bekannt:	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	gelegentlich: sehr selten:	allgemeine allergische Reaktionen (Fieber, Juckreiz, Hautausschlag, Eosinophilie) Überempfindlichkeit einschließlich anaphylaktischer Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr häufig: häufig: gelegentlich: selten: nicht bekannt:	Gewichtszunahme Appetitzunahme, Appetitabnahme, Anorexie Gewichtsabnahme Veränderung einer diabetischen Stoffwechsellage (Erhöhung oder Senkung von Blutzuckerwerten) Metabolisches Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	häufig: gelegentlich:	Depression, Stimmungsschwankungen (Langzeitanwendung von Leuprorelinacetat), Schlafstörungen Stimmungsschwankungen (Kurzzeitanwendung von Leuprorelinacetat)

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen des Nervensystems	häufig: gelegentlich: selten: sehr selten:  nicht bekannt:	Kopfschmerzen, Parästhesie Schwindel vorübergehende Geschmacksveränderungen Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Leuprorelin bei Patienten mit Hypophysenadenom, Hypophysen-Hämorrhagie Krampfanfälle, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen	nicht bekannt:	Sehchwäche
Herzkrankungen	nicht bekannt:	Palpitation, QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5),
Gefäßerkrankungen	sehr häufig: selten:	Hitzewallungen Blutdruckveränderungen (Hypertonie oder Hypotonie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	nicht bekannt:	interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig: gelegentlich:	Übelkeit Erbrechen, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig:	abnormale Leberwerte: Anstieg der LDH, der Transaminasen, der Gamma-GT und der alkalischen Phosphatase, die jedoch Ausdruck der Grundkrankheit sein können, abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	sehr häufig: häufig: gelegentlich:  selten: nicht bekannt:	Hyperhidrose Juckreiz trockene Haut bzw. Schleimhaut, Nachtschweiß, Hautausschlag, Haarmangel (Hypotrichosis) Alopezie Stevens-Johnson-Syndrom/Toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) (siehe Abschnitt 4.4) Toxischer Hautausschlag Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr häufig: häufig: gelegentlich: nicht bekannt:	Knochenschmerzen, Muskelschwäche Gelenk- bzw. Rückenschmerzen Myalgie Verlust der Knochenmineraldichte, Osteoporose, Verringerung der Knochenmasse bei Langzeittherapie (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	häufig: gelegentlich:	Nykturie, Dysurie, Pollakisurie Harnverhaltung
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sehr häufig:  häufig: gelegentlich:	Verminderung oder Verlust der Libido und der Potenz, Verkleinerung der Hoden Gynäkomastie testikuläre Schmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig:   häufig: nicht bekannt:	Müdigkeit, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung, Schwellung, Entzündung, Schmerzen, Ödeme, Verhärtung, Juckreiz), die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden periphere Ödeme In Einzelfällen trat ein Abszess auf.

*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 erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie beobachtet werden. Diese Veränderungen bleiben über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen.

Im Fall von in Einzelfällen auftretenden Spritzenabszessen sollten die Testosteronspiegel überprüft werden, da eine unzureichende Resorption von Leuprorelin aus dem Depot zu einem möglichen Wiederanstiegen des Testosteronspiegels führen kann.

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.

Der unter der Langzeittherapie mit GnRH-Analoga bzw. Orchiektomie auftretende Hypogonadismus kann zu einer Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Risikopatienten kann die zusätzliche Gabe eines Bisphosphonats eine Knochendemineralisierung verhindern.

#### **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
Österreich  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: [www.basg.gv.at](http://www.basg.gv.at)

#### **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 neuen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen, die sich von denen nach täglicher Applikation von 1 mg oder einer Applikation von 30 mg alle 6 Monate unterscheiden, gefunden werden. Es gibt keine Berichte darüber, dass Leuprorelinacetat in der klinischen Praxis missbräuchlich oder überdosiert angewendet worden ist. Für den Fall, dass dennoch eine erhebliche Überdosierung stattfinden sollte, wird geraten, die Patienten zu beobachten und nötigenfalls symptomatisch zu behandeln.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Leuprorelinacetat, der wirksame Bestandteil von Sixantone, ist ein parenteral anwendbares synthetisches Nonapeptid, ein Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen "Releasing-Faktors" GnRH, der die Freisetzung der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen kontrolliert. Diese Hormone stimulieren ihrerseits die gonadale Steroidsynthese.

Im Gegensatz zum physiologischen GnRH, das pulsatil vom Hypothalamus freigesetzt wird, blockiert das auch als LH-RH-Agonist bezeichnete Leuprorelinacetat bei therapeutischer Daueranwendung die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse kontinuierlich und verursacht deren Desensibilisierung ("down-regulation"). Als Folge kommt es nach einer initialen kurzfristigen Stimulation zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall des Testosteronspiegels 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 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 Gonadotropin-Freisetzung.

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 während der Initialphase der Behandlung 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.

In klinischen Studien bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Wirkstoffen wie Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel, Cabazitaxel und Ra-223 wurde die Therapie mit GnRH-Analoga fortgesetzt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption:

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

Die Leuprorelinspiegel im Serum steigen nach einmaliger subkutaner Applikation von Sixantone 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 Leuprorelinspiegel bis zu 30 Wochen nachweisbar. Abb. 1 zeigt den Verlauf des Leuprorelinspiegels nach einmaliger Gabe von Sixantone.

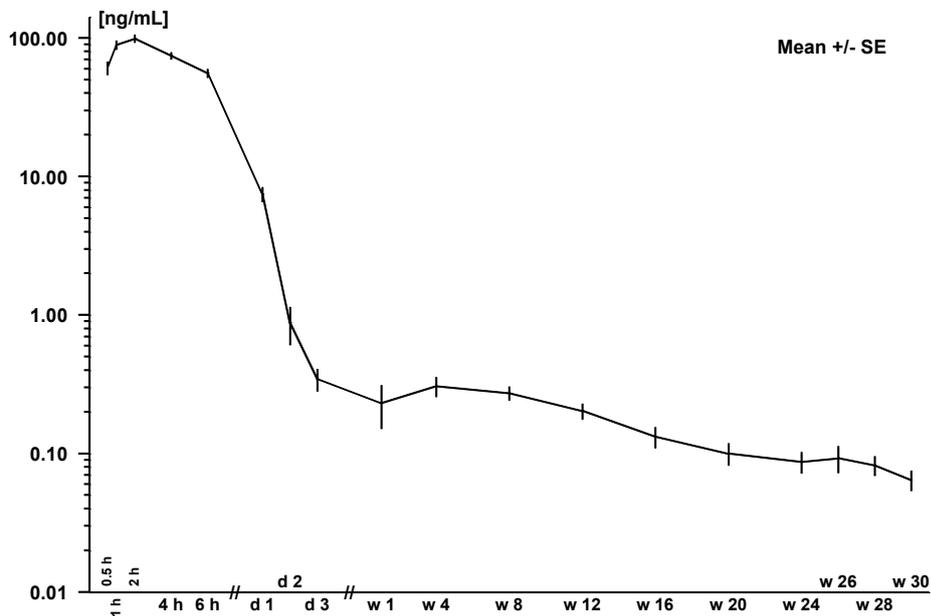


Abb.1: Leuporelinserumspiegel im Serum nach einmaliger subkutaner Applikation von 30,0 mg Leuporelinacetat als Sixantone

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

#### Verteilung:

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.

#### Patienten mit Nieren-/Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nach Gabe von Enantone Monats-Depot teilweise höhere Leuporelinserumspiegel gemessen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dagegen verminderte Werte. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz. Mit Sixantone wurden keine klinischen Studien an Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion durchgeführt.

### **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 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 speziesspezifisch 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  
D-Mannitol (E 421)

Suspensionsmittel:  
D-Mannitol (E 421)  
Carmellose-Natrium  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke  
Essigsäure 99 % (zur pH-Wert-Einstellung)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Pulver und Lösungsmittel sind 3 Jahre haltbar.

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

Die fertige Suspension ist in der Regel aus mikrobiologischer Sicht nach der Herstellung sofort zu verwenden; sie kann aber in Ausnahmefällen bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt und bis zu 24 Stunden nach der Herstellung verwendet werden, wobei die Sterilität gesichert sein muss. In diesem Fall muss die Suspension vor der Injektion noch einmal aufgeschüttelt werden. Bei nicht sofortiger Anwendung unterliegen Aufbewahrungszeiten und Bedingungen vor Gebrauch der Verantwortung des Benutzers.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Zweikammerspritze mit Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel nicht über 25 °C lagern und in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 Zweikammerspritze mit 352,9 mg Pulver und 1 ml Lösungsmittel.

Die Zweikammerspritze (Glas EP Typ I) mit Luer-Lock-Verschluss (Polypropylen) und Stopfensystem (Chlorbutyl-Gummi) ist versiegelt in einer Blisterpackung. Die Zweikammerspritze ist mit einer Schutzvorrichtung versehen um Verletzungen durch die Nadel zu vermeiden.

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

Nur zur einmaligen Entnahme.

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

## **Handhabungshinweis zur Herstellung der Suspension**

Lesen Sie die Vorsichts- und Handhabungshinweise vor der Injektion.

Dieses Arzneimittel sollte nur von medizinischem Fachpersonal, das mit diesen Verfahren vertraut ist, zubereitet, rekonstituiert und verabreicht werden.

### ***Vorsichtshinweise***

Waschen Sie vor dem Öffnen der Spritzenpackung Ihre Hände.

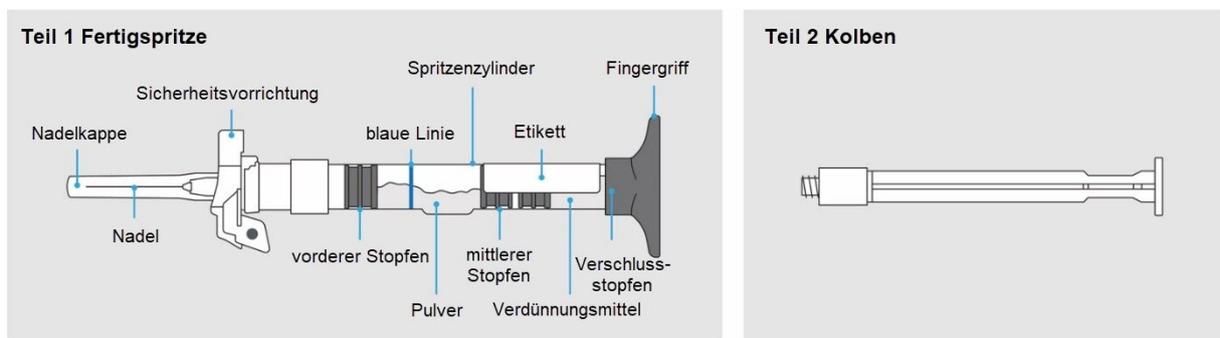
Halten Sie die Spritze während der gesamten Zubereitung aufrecht (mit der Nadel nach oben), um Auslaufen zu verhindern.

Verwenden Sie die Suspension sofort nach dem Mischen da sie sich nach der Rekonstitution sehr schnell absetzt.

Überprüfen Sie das auf dem Spritzenetikett aufgedruckte Verfallsdatum und kontrollieren Sie das Pulver und das Verdünnungsmittel im Spritzenzylinder. Das Pulver sollte weiß und trocken sein, und die Verdünnungslösung sollte klar sein. Überprüfen Sie die Spritze auf eventuelle Schäden.

- **Verwenden Sie die Spritze nicht**, wenn das Verfallsdatum überschritten wurde.
- **Verwenden Sie die Spritze nicht**, wenn das Pulver verklumpt oder verklumpt erscheint.
- **Verwenden Sie die Spritze nicht**, wenn das Pulver oder das Lösungsmittel verfärbt erscheint.
- **Verwenden Sie die Spritze nicht**, wenn ein Teil der Spritze beschädigt ist.

### ***Überblick über die Teile***



### ***Handhabungshinweise***

#### **Schritt 1: Bringen Sie den Kolben an und ziehen Sie die Nadel fest**

- Nehmen Sie als Erstes die Fertigspritze (Part 1) und den Kolben (Part 2) aus der Verpackung.
- 
- Schrauben Sie den Kolben in die Spritze, bis der Verschlussstopfen anfängt sich zu drehen (Abb. A).
  - Verdrehen Sie den Kolben nicht und ziehen Sie ihn nicht zurück, nachdem er einmal eingedreht wurde.

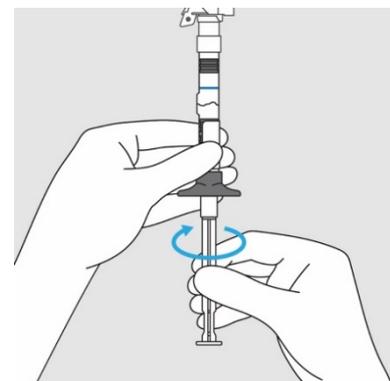


Abb. A: Schrauben Sie den Kolben in die Spritze.

- Drehen Sie die Nadel, ohne die Nadelkappe zu entfernen, nach rechts (im Uhrzeigersinn), um sicherzustellen, dass sie fest sitzt (Abb. B).
  - Entfernen Sie die Nadelkappe erst, wenn Sie zur Injektion bereit sind.

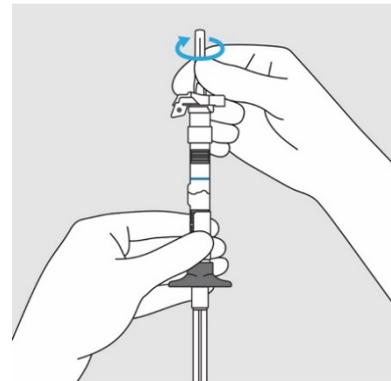


Abb. B: Stellen Sie sicher, dass die Nadel fest sitzt.

### Schritt 2: Geben Sie das Lösungsmittel frei

- Halten Sie die Spritze senkrecht und geben Sie das Lösungsmittel frei, indem Sie den Kolben **langsam** drücken, bis der mittlere Stopfen die blaue Linie in der Mitte der Spritze erreicht. Sie sollten sehen, wie das Lösungsmittel oberhalb der blauen Linie in die innere Kammer fließt (Abb. C).
  - Drücken Sie den Kolben nicht zu schnell oder über die blaue Linie hinaus, da die Flüssigkeit sonst auslaufen kann.
  - Ziehen Sie den Kolben nicht wieder zurück.

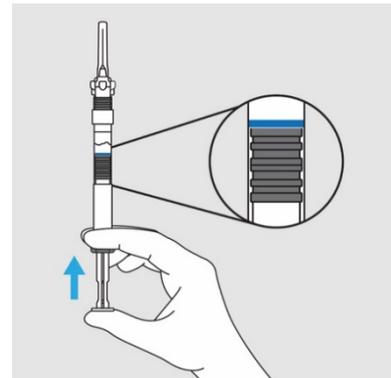


Abb. C: Geben Sie das Lösungsmittel frei.

### Schritt 3: Mischen Sie die Suspension

- Klopfen Sie die Spritze vorsichtig gegen Ihre Handfläche, um das Pulver und das Lösungsmittel zu mischen, bis eine gleichmäßige Suspension entsteht. Eine richtig gemischte Suspension sieht milchig aus und weist keine sichtbaren Klümpchen auf (Abb. D).
  - Sollten beim Mischen Partikel am Stopfen haften bleiben, lösen Sie diese, indem Sie mit dem Finger leicht gegen die Spritze klopfen.
- Klopfen oder schütteln Sie die Spritze nicht zu stark, um die Bildung von Bläschen zu vermeiden.
- Verwenden Sie die Spritze sofort nach dem Mischen, da sich die Suspension nach der Rekonstitution sehr schnell absetzt.

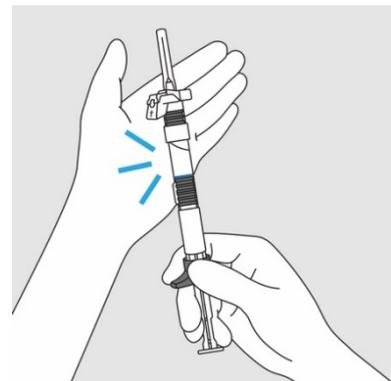


Abb. D: Klopfen Sie die Spritze vorsichtig gegen Ihre Handfläche, um die Suspension zu mischen.

#### Schritt 4: Entfernen Sie die Nadelkappe und entlüften Sie die Spritze

- Ziehen Sie nun die Nadelkappe gerade nach oben, um sie zu entfernen (Abb. E).
  - Drehen Sie die Nadelkappe nicht.
- Drücken Sie den Kolben vorsichtig nach oben, bis die gesamte Luft aus der Spritze entwichen ist.
- **Die Spritze ist nun zur Injektion bereit.** Führen Sie die Injektion unmittelbar aus, da sich die Suspension nach der Rekonstitution sehr schnell absetzt.

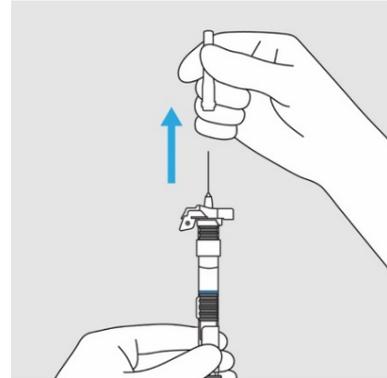


Abb. E: Ziehen Sie die Nadelkappe gerade nach oben, um sie zu entfernen.

#### Schritt 5: Injizieren Sie die Spritze

- Überprüfen Sie bei der Injektion die Richtung der Sicherheitsvorrichtung (sie sollte mit der runden Markierung zu Ihnen zeigen).
- Spritzen Sie den entsprechenden Inhalt der Spritze subkutan wie bei einer normalen Injektion (Abb. F).

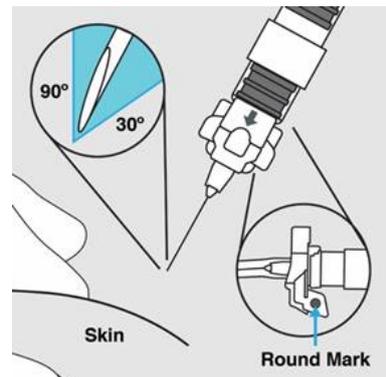


Abb. F: Subkutane Injektion. Stellen Sie die richtige Orientierung der Nadel sicher.

#### Schritt 6: Aktivieren Sie die Sicherheitsvorrichtung

- Nach Abschluss der Injektion ziehen Sie die Nadel aus dem Patienten heraus.
- Aktivieren Sie sofort die Sicherheitsvorrichtung auf der Spritze, indem Sie sie direkt unterhalb des Pfeils nach oben drücken, bis ein „KLICK“ zu hören oder zu spüren ist und die Nadel vollständig verdeckt ist (Abb. G).

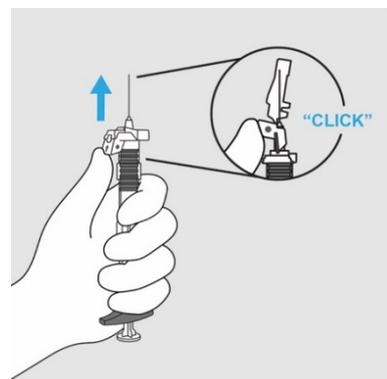


Abb. G: Aktivieren Sie die Sicherheitsvorrichtung.

#### Schritt 7: Entsorgen Sie die Spritze

- Entsorgen Sie das benutzte Produkt in einem geeigneten Behälter für spitze Gegenstände gemäß den vor Ort geltenden Standardverfahren.

Eine Aspiration ist bei subkutan liegender Injektionsnadel möglich.  
Bei jeder Manipulation ist auf die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination zu achten.

Ein Video mit den Handhabungshinweisen ist durch Scannen des QR-Codes auf der Fachinformation, der Gebrauchsinformation oder der Abziehfolie mit einem Smartphone/Gerät verfügbar. Die selben Informationen sind auch unter der folgenden URL verfügbar: <https://takeda.info/leupro>.



## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
1120 Wien

In Lizenz der Takeda Pharmaceutical Company Ltd., Osaka, Japan

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-27558

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2008  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2014

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2024

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.