

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Implantat enthält 3,6 mg Leuprorelin (als Leuprorelin Acetat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Implantat

Weißes bis leicht gelbliches zylinderförmiges Stäbchen (Länge: 10 mm) in einer Fertigspritze

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Palliative Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom.
- Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom zur oder nach der Radiotherapie.
- Behandlung des lokalisierten, hormonabhängigen Prostatakarzinom bei Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil in Kombination mit der Radiotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Feststellung der Indikation zur Therapie und die Überwachung der Langzeitbehandlung sollte durch in der Tumorthherapie erfahrene Ärzte durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 3,6 mg Leuprorelin als monatliche Einzeldosis.

Nach der 2. Applikation kann die Anwendung in Ausnahmefällen um bis zu 2 Wochen verschoben werden. Dabei dürfte bei den meisten Patienten die therapeutische Wirkung nicht beeinträchtigt sein (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion oder bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Leuprorelin Sandoz 3,6 mg ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3).

Leuprorelin Sandoz 3,6 mg kann als neoadjuvante oder adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom sowie bei lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren und Hoch-Risikoprofils angewendet werden.

Art der Anwendung

Ein Implantat wird subkutan in die vordere Bauchwand injiziert.

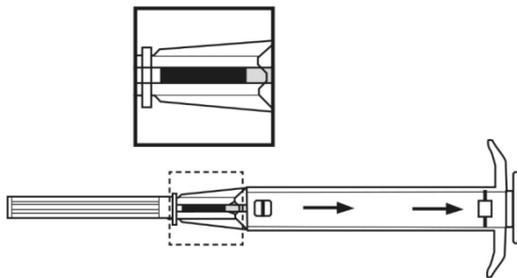
Vor der Injektion kann ein lokales Anästhetikum gegeben werden.

Es wird empfohlen, dass ungefähr 5 Tage vor der Injektion von Leuprorelin Sandoz 3,6 mg ein Anti-Androgen als unterstützende Therapie verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendungsanleitung

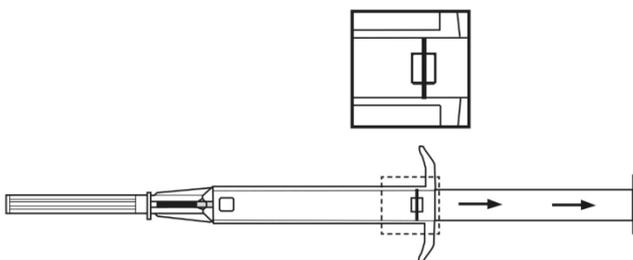
Lesen Sie die Anleitung sorgfältig durch, da der Applikator dieses Arzneimittel unterschiedlich zu jenen die Sie zuvor benutzt haben sein kann.

1. Desinfizieren Sie die Injektionsstelle auf der vorderen Bauchwand unterhalb der Nabellinie.
2. Entnehmen Sie den Applikator aus dem Steril Beutel und prüfen Sie, ob das Implantat im Depot sichtbar ist (siehe umrandeter Bereich). Den Applikator zur Betätigung dabei ggf. gegen das Licht halten oder leicht schütteln.



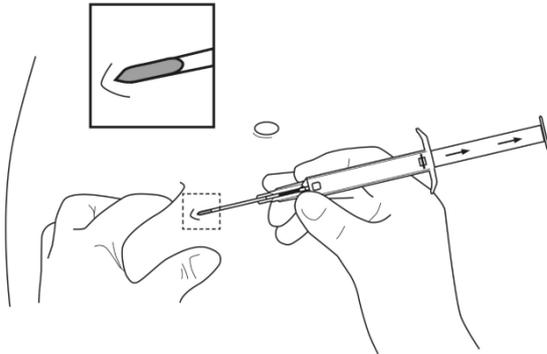
3. Ziehen Sie den Kolben des Applikators **vollständig bis zum Anschlag** zurück bis Sie eine vollständige Linie im zweiten Fenster sehen.

Bitte beachten: Der Kolben lässt sich zur Injektion des Implantats nur dann nach vorne schieben, wenn er zuvor **vollständig zurückgezogen** wurde!

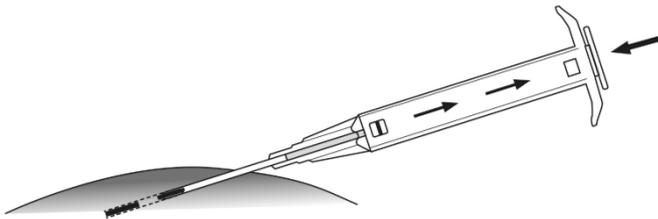


4. Entfernen Sie die Schutzkappe von der Nadel.

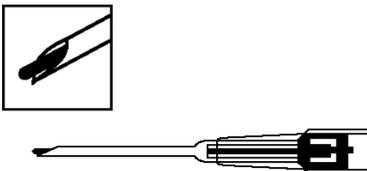
- Halten Sie den Körper des Applikators mit einer Hand fest. Drücken Sie mit der anderen Hand die Haut der vorderen Bauchwand unterhalb der Nabellinie des Patienten zusammen. Führen Sie die gesamte Nadel mit der Nadelöffnung nach oben ein. Machen Sie dies leicht schräg, fast parallel zur Haut in das subkutane Gewebe.



- Ziehen Sie den Applikator ca. 1 cm vorsichtig zurück. Dadurch entsteht der Stichkanal für das Implantat.
- Schieben Sie nun den Kolben vollständig nach vorne bis dieser hörbar („klick“) einrastet, um das Implantat in den Stichkanal zu injizieren.



- Ziehen Sie die Nadel heraus. Um sicherzustellen, dass das Implantat injiziert wurde, prüfen Sie, ob die weiße Kolbenspitze an der Spitze der Nadel sichtbar ist.



Zu Beginn und nach 3-monatiger Anwendung von Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat müssen sowohl der PSA- als auch der Gesamttestosterongehalt im Serum bestimmt werden. Das Prostatakarzinom ist Androgen empfindlich, wenn nach 3 Monaten der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau liegt ($\leq 0,5$ ng/ml) und der PSA-Wert abgefallen ist. Ein früher deutlicher Abfall des PSA-Wertes (in der Größenordnung von etwa 80% gegenüber dem Ausgangswert) kann als guter prognostischer Indikator für die Langzeitantwort auf den Androgen Entzug betrachtet werden. Eine hormonablativ Therapie (z.B. Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat) ist dann angezeigt.

Wenn bei Patienten mit supprimiertem Testosteron der PSA-Wert unverändert bleibt oder angestiegen ist, ist das Prostatakarzinom Androgen unempfindlich. In diesem Fall ist eine Fortführung der hormonablativ Therapie ungeeignet.

Sollte der Patient jedoch klinisch angesprochen haben (z.B. Besserung der Schmerzen und der Symptome der Dysurie, Verkleinerung der Prostata), muss ein falsch negatives Ergebnis in Betracht gezogen werden. In diesen seltenen Fällen sollte die Anwendung von Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat über weitere 3 Monate fortgeführt und der PSA-Wert

erneut überprüft werden; außerdem sollte der Patient mit Blick auf die klinische Symptomatik unter sehr engmaschiger Überwachung stehen.

Im Allgemeinen ist die Therapie fortgeschrittener, hormonabhängiger Prostatakarzinome mit Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat eine Langzeitbehandlung.

Klinische Daten haben gezeigt, dass bei lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom eine begleitend zur und nach der Strahlentherapie eingesetzte 3-jährige Androgenentzugstherapie einer 6-monatigen vorzuziehen ist (siehe auch Abschnitt 5.1). In medizinischen Leitlinien wird für Patienten (T3 – T4), die eine Strahlentherapie erhalten, eine Androgenentzugstherapie mit einer Behandlungsdauer von 2 – 3 Jahren empfohlen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder andere LHRH-Analoga.

Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Karzinoms.

Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat ist bei Frauen und pädiatrischen Patienten kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Hypertonie sollten sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die mit LHRH Agonisten (Gonadotropin-freisetzende Hormon Agonisten), wie Leuprorelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen (die schwer sein können). Patienten müssen dementsprechend informiert und angemessen behandelt werden, falls Symptome auftreten.

Es wurden allergische und anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Diese schließen sowohl lokale Reaktionen an der Injektionsstelle als auch systemische Reaktionen ein.

Berichte von Konvulsionen bei Patienten unter einer Therapie mit Leuprorelinacetat mit oder ohne Vorgeschichte von Epilepsie, Konvulsionen oder prädisponierenden Faktoren wurden nach der Markteinführung beobachtet.

Nach operativer Kastration bewirkt Leuprorelin keine weitere Abnahme der Testosteron-Konzentration. Aufgrund eines kurzzeitigen Anstiegs der Serumtestosteron-Konzentration zu Behandlungsbeginn, welcher vorübergehend bestimmte Krankheitssymptome verstärken kann, sollten Patienten mit einem Risiko neurologischer Komplikationen, Spinalmetastasen und Obstruktionen des Urinal Trakts während der ersten Behandlungswochen kontinuierlich überwacht werden, so weit möglich als stationäre Patienten.

Die zusätzliche Verabreichung eines geeigneten Anti-Androgens sollte für den Beginn der Behandlungsphase in Betracht gezogen werden, um mögliche Spätfolgen des initialen Testosteronanstiegs und die Verschlechterung der klinischen Symptome abzuschwächen.

Der Therapieerfolg sollte regelmäßig anhand klinischer Untersuchungen (digitale rektale Untersuchung der Prostata, Ultraschall, Skelettszintigraphie, Computertomographie) und durch Feststellung der Phosphatasen und/oder des spezifischen Prostata-Antigens (PSA) und Serumtestosteron-Konzentrationen überwacht werden (insbesondere, wenn Hinweise auf ein Fortschreiten der Erkrankung trotz angemessener Behandlung vorliegen).

Ein im Zusammenhang mit einer Langzeitbehandlung mit LHRH-Analoga und/oder Orchiektomie auftretender Hypogonadismus kann zu Osteoporose mit einem erhöhten Frakturrisiko führen. Die Entstehung einer Osteoporose steht eher im Zusammenhang mit einer vorangegangenen Orchiektomie mit erhöhten Kortisol-Spiegeln als mit der vorhergehenden Verabreichung von LHRH-Analoga. Bei Hochrisikopatienten kann die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten einer Knochendemineralisierung vorbeugen.

Bei manchen mit LHRH-Analoga behandelten Patienten wurde eine Veränderung der Glukosetoleranz berichtet. Diabetiker müssen während der Behandlung mit Leuprorelin Sandoz 3,6 mg sehr engmaschig 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 dem Beginn der Behandlung mit Leuprorelin Sandoz 3,6 mg das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Leuprorelin Sandoz 3,6 mg 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), Methadon, Moxifloxacin, Neuroleptika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat ist nur für den Gebrauch bei männlichen Patienten vorgesehen.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit ein Fahrzeug zu lenken oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Ursache dafür ist Müdigkeit, die bei einigen Patienten auftritt, besonders zu Beginn der Behandlung und die auch durch die zugrunde liegende Tumorerkrankung bedingt sein kann. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Beginn kommt es normalerweise zu einem kurzzeitigen Anstieg der Serumtestosteron-Konzentration, der vorübergehend bestimmte Krankheitssymptome (Knochenschmerzen oder eine Zunahme an Knochenschmerzen, Obstruktionen des Urinal Trakts und deren Folgen, Stauchung des Rückenmarks, Muskelschwäche in den Beinen, lymphatische Ödeme) verstärken kann. Die Zunahme dieser Symptome endet normalerweise spontan ohne dass Leuprorelin Sandoz 3,6 mg abgesetzt werden muss.

Aufgrund des Entzuges der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen sind anhand von Systemorganklassen und MedDRA-Häufigkeitskonventionen wie folgt gelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, Pruritus, Eosinophilie, anaphylaktische Reaktionen)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetit-zunahme	Verminderter Appetit, Veränderungen bei Diabetes (Anstieg oder Abnahme der Blutglukosespiegel)			
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Depressionen				

Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie	Kopfschmerzen, Benommenheit		Vorübergehende Dysgeusie, Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von Leuprorelin bei Patienten mit Hypophysenadenom berichtet.	Konvulsionen
Herzerkrankungen						QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Gefäßerkran- kungen	Hitzewallungen mit Schweißausbrüchen		Veränderungen des Blutdrucks (Hypertension oder Hypotension)	Thrombose		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Atemprobleme	Pulmonar embolismus		Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Diarrhö		Übelkeit/Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Alopezie, trockene Haut und Schleimhaut,			

			nächtliches Schwitzen			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochen-schmerzen				Gelenks- und/oder Rückenschmerzen und Muskelbeschwerden	Knochen demineralisierung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nykturie, Dysurie, Pollakiurie	Zurückhalten von Harn			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Verminderte Libido und sexuelle Potenz		Abnahme der Testikelgröße, Testikelschmerzen, Gynäkomastie			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Vermehrtes Schwitzen				Ödeme, Müdigkeit, lokale Hautreaktionen z.B. Rötung oder Verhärtung an der Injektionsstelle, die sich gewöhnlich zurückbilden, auch wenn die Behandlung fortgesetzt wird	In Einzelfällen hat sich an der Injektionsstelle ein Abszess gebildet
Untersuchungen			Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Anstieg an Enzymen wie Laktat-Dehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) oder Transaminasen wie ALT (SGPT), AST (SGOT) oder γ -GT.			

Es gab Berichte nach Markteinführung über interstitielle Pneumonie, vor allem in Japan.

Es gab einen isolierten Fall einer Thrombose der zentralen retinalen Arterie.

Hinweise

Die Reaktion auf die Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat-Therapie kann durch Messung der Serumkonzentrationen von Testosteron, saurer Phosphatase und PSA (prostata-spezifisches Antigen) kontrolliert werden. So steigt der Testosteronspiegel bei Behandlungsbeginn zunächst an und sinkt dann während eines Zeitraumes von 2 Wochen wieder ab. Nach 2 - 4 Wochen sind die Testosteronkonzentrationen vergleichbar mit denen nach einer beidseitigen Orchiektomie, und bleiben über den gesamten Behandlungszeitraum konstant.

Während der initialen Behandlungsphase kann es zu einem vorübergehenden Anstieg sauren Phosphatase-Spiegel kommen. Gewöhnlich werden normale Spiegel oder annähernd normale Spiegel nach ein paar Wochen wieder erreicht.

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: <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 2 Jahre, die bei ersten klinischen Studien Anwendung fanden, konnten keine anderen oder neuen unerwünschten Nebenwirkungen, die sich von denen nach täglicher Applikation von 1 mg oder monatlicher Applikation von 3,75 mg unterschieden, beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat, ist ein synthetisches Analogon des natürlich vorkommenden hypothalamischen "Releasing-Faktors" LHRH, der die Freisetzung der gonadotropen Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) aus dem Hypophysenvorderlappen kontrolliert. Diese Hormone stimulieren ihrerseits die Synthese gonadaler Steroide.

Im Gegensatz zum physiologischen LHRH, das in einer pulsatilen Weise vom Hypothalamus freigesetzt wird, blockiert das auch als LHRH-Agonist bekannte Leuprorelinacetat bei

Daueranwendung die LHRH-Rezeptoren der Hypophyse kontinuierlich und verursacht nach einer initialen, kurzfristigen Stimulation deren Desensibilisierung ("down regulation"). Als Folge kommt es zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall der Testosteronspiegel.

Die Testosteron-Konzentration wird herabgesetzt, was in der Folge das Wachstum des karzinomatös veränderten Prostatagewebes beeinflusst, welches normalerweise durch Dihydrotestosteron stimuliert wird, das durch die Reduktion von Testosteron in den Prostatazellen produziert 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-Konzentrationen. Der Testosteronspiegel wird dabei in den Kastrationsbereich abgesenkt.

Erst zwischen Tag 70 und 77 nach der Erstapplikation würde der Testosteronspiegel wieder ansteigen und den Kastrationsbereich verlassen.

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

Präklinischen und klinischen Studien zufolge hemmt die monatliche Behandlung mit Leuprorelinacetat nach anfänglicher Stimulation die Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Verabreichung von Leuprorelinacetat einen anfänglichen Anstieg von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon), gekennzeichnet durch einen passageren Konzentrationsanstieg von Testosteron und Dihydrotestosteron.

Da in Einzelfällen in den ersten 3 Wochen eine damit zusammenhängende kurzfristige symptomatische Verschlechterung der Krankheit beobachtet wurde, ist bei Männern mit Prostatakarzinom die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen zu erwägen.

Die Langzeittherapie mit Leuprorelinacetat bewirkt dagegen bei allen Patienten eine Erniedrigung der LH- und FSH-Konzentrationen; es werden beim Mann Androgenkonzentrationen erreicht, wie sie nach einer beidseitigen Orchiektomie vorliegen. Diese Veränderungen treten normalerweise 2 - 3 Wochen nach Therapiebeginn auf und bleiben über den gesamten Behandlungszeitraum konstant. Aus diesem Grund kann auch mit Leuprorelinacetat die Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms und der mögliche therapeutische Wert einer Orchiektomie geprüft werden. Wenn nötig kann die Orchiektomie durch die monatliche Gabe von Leuprorelinacetat ersetzt werden. Kastrationsspiegel für Testosteron konnten bisher nach kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat über 5 Jahre gehalten werden.

Klinische Wirksamkeit

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

Basierend auf den ASTRO (Phoenix) Kriterien lag das 5-Jahres-Progressionsfreie Überleben bei 60,9 % (64,7 %) in der Kombinationstherapie im Vergleich zu 8,5 % (15,4 %) in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie [p = 0,0001; (p = 0.0005)]. Entsprechend den ASTRO Kriterien lag das Progressionsrisiko 3,8 mal höher in der Gruppe mit alleiniger Hormontherapie (95 % CI [2,17; 6,49]).

Die mediane klinische oder biochemische progressionsfreie Überlebenszeit nach ASTRO Definition lag bei 641 Tagen (95 % CI [626; 812]) in der Gruppe mit alleiniger Androgenentzugstherapie und bei 2.804 Tagen (95 % CI [2.090; -]; $p < 0,0001$) in der Gruppe mit Kombinationstherapie. Es ergaben sich weitere statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich einer lokoregionalen Progression [HR 3,6 (95 % CI [1,9; 6,8]; $p < 0,0001$), metastatischer Progression ($p < 0,018$) und metastasenfreiem Überleben ($p = 0,018$) für die Gruppe mit Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Androgenentzugstherapie.

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

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

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

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

Die randomisierte Phase III Studie RTOG 94-08 wurde bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom im Stadium T1b, T1c, T2a oder T2b und einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml durchgeführt. Die Subpopulation der Patienten mit mittlerem Risikoprofil, definiert als ein Gleason-Score von 7 oder ein Gleason-Score ≤ 6 in Verbindung mit einem PSA-Wert von > 10 ng/ml bis 20 ng/ml oder das klinische Tumorstadium T2b umfasste in der Gruppe mit Kurzzeit-Androgenentzugstherapie über 4 Monate, zwei Monate vor und zwei Monate überlappend mit der Strahlentherapie 524 Patienten und in der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie 544 Patienten. In der Subpopulation mit mittlerem Risikoprofil war die Gruppe der kombinierten Behandlung aus Androgenentzugstherapie mit Leuprorelinacetat oder Goserelin und Strahlentherapie der Patientengruppe mit alleiniger Strahlentherapie überlegen. Das Gesamtüberleben lag nach 10 Jahren bei 61 % gegenüber 54 % [Hazard Ratio 1,23, 95 % KI (1,02 – 1,49; $p = 0,03$)]. Die krankheitsspezifische Mortalität lag bei 3 % gegenüber 10 % [Hazard Ratio 2,49, 95 % KI (1,50 – 4,11; $p = 0,004$)] und die biochemische Progression bei 28 % gegenüber 45 % [Hazard Ratio 1,79, 95 % KI (1,45 – 2,21; $p < 0,001$)].

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff Leuprorelinacetat wird nach Injektion des Implantats kontinuierlich aus dem Polymer, bestehend aus Glycolsäure und Milchsäure im Verhältnis 1:1, über einen Zeitraum von 1 Monat freigesetzt. Das Polymer wird dabei wie chirurgisches Nahtmaterial resorbiert.

Innerhalb 1 Stunde wurden Serumspiegel von 676 pg/ml gemessen. Nachweisbare Leuprorelin-Serumspiegel liegen für mehr als 1 Monat vor. Nach 2 Injektionen von Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat im Abstand von 28 Tagen sind nachweisbare Leuprorelin-Serumspiegel bis zu 67 Tage nach der ersten Applikation vorhanden.

Das Verteilungsvolumen von Leuprorelin beträgt bei Männern 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden teilweise höhere Leuprorelinserumspiegel gemessen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dagegen verminderte Werte. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Leuprorelinacetat zeigten Effekte auf die Fortpflanzungsorgane, die aufgrund der bekannten pharmakologischen Eigenschaften von Leuprorelin zu erwarten waren.

Kanzerogenität

Bei Ratten wurde (nach subkutaner Injektion) eine dosisabhängige Zunahme von Hypophysenadenomen bei Dosierungen von 0,6 - 4 mg/kg/Tag während 12 und 24 Monaten beobachtet. Kein derartiger Effekt wurde bei Mäusen über 24 Monate beobachtet.

Mutagenität

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

Reproduktionstoxizität

In Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Kaninchen wurden eine gesteigerte fetale Mortalität und ein vermindertes fetales Gewicht beobachtet. Die Auswirkungen auf die fetale Mortalität sind zu erwartende Folgen der pharmakodynamischen Wirkung dieser Substanz.

Lokale Verträglichkeit

Präklinische Studien an Hunden und Kaninchen zeigten eine gute lokale Verträglichkeit von Leuprorelin Sandoz 3,6 mg - Implantat für 1 Monat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly-(DL-lactid-glycolid) 1:1

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Plastik-Fertigspritze aus Polycarbonat mit einem Kolben aus Acrylnitril-Butadien-Styrol Copolymer und einer Nadel verpackt in einem Beutel aus Polyethylenterephthalat/Aluminium/PE-Verbundfolie. Der Beutel enthält auch ein Natrium-Aluminium-Silikat Trockenmittel.

Packungsgrößen: 1 x 1 Implantat mit 3,6 mg Leuprorelin (als Acetat)
2 x 1 Implantat mit 3,6 mg Leuprorelin (als Acetat)
3 x 1 Implantat mit 3,6 mg Leuprorelin (als Acetat)
5 x 1 Implantat mit 3,6 mg Leuprorelin (als Acetat)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-28962

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.02.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19.04.2012

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten