

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lutrate Depot 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 3,75 mg Leuprorelinacetat (entspricht 3,57 mg Leuprorelin freier Base).
1 ml rekonstituierte Suspension enthält 1,875 mg Leuprorelinacetat.

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, partikelfreie Lösung (pH 5,0 – 7,0).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lutrate Depot ist indiziert für die palliative Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Prostatakrebs.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die üblicherweise empfohlene Dosis von Lutrate Depot ist 3,75 mg, die in Form einer monatlichen Depot-Injektion angeboten und einmal pro Monat in Form einer intramuskulären Injektion verabreicht wird.

Die Dosis von Lutrate Depot, die die kontinuierliche Abgabe von Leuprorelinacetat während eines Monats ermöglicht, ist in einer Depotrezeptur integriert. Das gefriergetrocknete Pulver ist zu rekonstituieren und als eine intramuskuläre Injektion in monatlichen Abständen zu verabreichen. Intraarterielle oder intravenöse Verabreichung ist zu vermeiden. Das mikrosphärische Pulver aus der Lutrate Depot Durchstechflasche ist unmittelbar vor der intramuskulär injizierten Verabreichung zu rekonstituieren. Wie auch bei anderen in regelmäßigen Abständen durch Injektion verabreichten Arzneimitteln ist der Einstichort von Zeit zu Zeit zu ändern.

Die Lutrate Depot Therapie soll nicht abgesetzt werden, wenn Rückbildung oder Besserung eintritt.

Das Ansprechen auf die Lutrate Depot Therapie ist durch periodische Messung 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 Orchiectomie der Testosteronspiegel ansteigt. Dann nahm er ab und erreichte innerhalb von 3-4 Wochen Kastrationsniveau. Sobald dies erreicht war, wurde das Kastrationsniveau (definiert mit Testosteron unter 0,5 ng/ml) aufrechterhalten, solange die Therapie mit dem Arzneimittel andauerte.

Wenn sich suboptimales Ansprechen eines Patienten zeigt, ist es ratsam sich zu versichern, dass der Serumtestosteronspiegel das Kastrationsniveau erreicht hat oder auf diesem verbleibt. Eine vorübergehende Erhöhung des sauren Phosphatasespiegels tritt manchmal in der Anfangsperiode der

Behandlung auf, kehrt jedoch normalerweise ab der 4. Behandlungswoche auf normale oder beinahe normale Werte zurück.

Dauer der Behandlung

Lutrate Depot wird als intramuskuläre Injektionen in Monatsabständen verabreicht.

Besondere Bevölkerungsgruppen

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 Sicherheit und Wirkung verfügbar sind.

Renale/hepatische Insuffizienz

Die Pharmakokinetik von Lutrate Depot bei hepatisch und renal beeinträchtigten Patienten wurde nicht festgestellt.

Ältere Patienten

Bei den klinischen Studien mit Lutrate Depot betrug das Durchschnittsalter der Probanden $71,6 \pm 9,2$ Jahre. Deswegen gibt die Fachinformation die Pharmakokinetik, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Lutrate Depot in dieser Bevölkerungsgruppe wieder.

Art der Verabreichung

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

Lutrate Depot ist nur auf intramuskulärem Weg zu verabreichen. 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. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, 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. Berichte über anaphylaktische Reaktionen auf synthetisches LHRH oder agonistische LHRH Analoga wurden in der medizinischen Literatur berichtet.

Frühere Orchiektomie

Lutrate Depot darf nicht als einzige Behandlung für Patienten mit Prostatakrebs und mit nachgewiesener Rückenmarkskompression oder spinalen Metastasen eingesetzt werden.

Lutrate Depot ist nicht indiziert für die Anwendung bei Frauen.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen 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 „Aufblitzen“ oder Verschärfung des Tumorwachstums einhergehen, wodurch sich die Prostatakrebsymptome vorübergehend verschlechtern. Diese Symptome gehen gewöhnlich vorüber bei der Fortsetzung der Therapie. „Aufblitzen“ kann sich in einzelnen Fällen in Form von systemischen

oder neurologischen Symptomen äußern (z.B. Knochenschmerz). Auch Fälle von Orchitrophie und Gynäkomastie wurden bei anderen LHRH Agonisten beschrieben.

Die Behandlung wird sofort abgesetzt, wenn der Patient Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Anaphylaxis/anaphylaktische Reaktion schließen lassen (Dyspnoe, Asthma, Rhinitis, Angioneurotisches Ödem oder Glottis, niedriger Blutdruck, Urticaria, Ausschlag, Pruritus oder interstitielle Lungenentzündung). Vor dem Beginn der Behandlung sind die Patienten zu informieren und darauf aufmerksam zu machen, dass sie diese absetzen müssen und ihren Arzt aufsuchen müssen, wenn eines der obigen Symptome auftritt. Patienten, die eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Leuprolid entwickelt haben, sind genau zu überwachen und sollen nicht erneut mit Lutrate Depot erneut behandelt werden.

Bei mit Leuprorelinacetat behandelten Patienten wurden isolierte Fälle von urethraler Obstruktion (mit oder ohne Hämaturie) und Rückenmarkskompression oder metastatische Wirbelsäulenläsionen beobachtet, die zu Lähmung mit oder ohne letalen Komplikationen beitragen können. Patienten mit dem Risiko urethraler Obstruktion, Rückenmarkskompressionen oder metastatischen Wirbelsäulenläsionen sind sorgfältig zu beobachten und in den ersten Wochen der Behandlung genau zu überwachen. Diese Patienten sind für prophylaktische Behandlung mit Antiandrogenen in Betracht zu ziehen.

Sollten urologische/neurologische Komplikationen auftreten, sind diese mit entsprechenden besonderen Maßnahmen zu behandeln.

Es gibt ein erhöhtes Risiko depressiver Störungen (die schwerwiegend sein können) bei Patienten die einer Behandlung mit GnRH Agonisten, wie zum Beispiel Leuprolidacetat, unterzogen werden. Die Patienten sind entsprechend zu informieren und entsprechend zu behandeln, falls Symptome auftreten.

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

Hepatische Funktionsstörung und Gelbsucht mit erhöhtem Leberenzymniveau wurden bei Verwendung von Leuprorelinacetat berichtet. Es ist daher genaue Beobachtung erforderlich und geeignete Maßnahmen sind im Bedarfsfall zu treffen.

Die Reaktion auf Lutrate Depot Therapie ist in periodischen Abständen mit klinischen Parametern zu überwachen sowie durch Messung von Testosteron und PSA Serumniveau.

Patienten können Stoffwechselveränderungen ausgesetzt sein (z.B. Glucoseintoleranz oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes), Bluthochdruck, Gewichtsveränderungen und kardiovaskulären Erkrankungen. Wie bei einem derartigen Arzneimittel zu erwarten ist, kann sich Diabetes entwickeln oder verstärken, deswegen ist für Diabetespatienten häufigere Überwachung der Blutglucose während einer Behandlung mit Lutrate Depot erforderlich. Patienten mit einem hohen Risiko für Stoffwechsel- oder kardiovaskulären Erkrankungen sind sorgfältig zu untersuchen, bevor eine Behandlung begonnen wird, und während der Androgenentzugstherapie entsprechend zu überwachen. Die Therapie mit Leuprorelinacetat führt zu Unterdrückung des Hypophysen-gonadensystems. Die Ergebnisse der Diagnostiktests der Hypophysen gonadotropischen und gonadalen Funktionen, die während und nach der Leuprorelinacetattherapie durchgeführt werden, können beeinflusst werden. Über eine verstärkte Prothrombinzeit wurde bei Behandlung von Patienten mit Leuprorelinacetat berichtet.

Bei Verabreichung von Leuprorelinacetat wurden Anfälle berichtet. Solche Fälle wurden bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Anfällen, Epilepsie, zerebrovaskulären Störungen, Anomalien oder Tumoren des Zentralnervensystems beobachtet und bei Patienten mit begleitender Medikation, wie Bupropion und selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer (SSRI), die mit Anfällen in Zusammenhang standen. Es wurden auch Anfälle bei Patienten berichtet, die keinen der zuvor beschriebenen medizinischen Zustände aufwiesen.

Leuprolidacetat ist mit Vorsicht einzusetzen bei Vorhandensein von kardiovaskulären Leiden (darunter auch kongestives Herzversagen), Thromboembolismus, Ödem, Depression und Hypophysenapoplexie.

Leuprorelinacetat ist mit Vorsicht einzusetzen bei Patienten mit bekannten Blutungsstörungen, Thrombocytopenie oder bei Behandlung mit Antikoagulationsmitteln. Sportler sollten Vorsicht walten lassen, da Lutrate Depot einen Bestandteil enthält, der bei Dopingkontrollen ein positives Testergebnis liefern kann.

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

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 Lutrate Depot das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Lutrate Depot ist nicht indiziert für die Anwendung bei Frauen.

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

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

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

Wegen eventuell auftretender Sehstörungen und Schwindel hat Lutrate Depot Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Sofern nicht anders angegeben, basiert nachstehendes Sicherheitsprofil von Lutrate Depot auf den Ergebnissen einer Phase III Studie, bei der Prostatakrebspatienten mit sechs intramuskulären monatlichen Dosen von Lutrate Depot behandelt wurden und anschließend insgesamt 26 Wochen weiter unter Beobachtung standen. Die meisten behandlungsbezogenen berichteten Nebenwirkungen waren die üblichen, die mit einer Testosteronunterdrückungstherapie assoziiert sind.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Lutrate Depot sind Hitzewallungen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Irritation der Injektionsstelle, Nachtschwitzen und Kopfschmerzen.

Die angeführten Nebenwirkungen aus klinischen Untersuchungen werden im Folgenden für die Systemorganklassen (SOC) und in der Reihenfolge abnehmenden Auftretens (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; sehr selten: $< 1/10.000$) aufgelistet.

Tabelle 1. Anzahl und Häufigkeit von Nebenwirkungen der Lutrate Depot 3,75 mg Therapie

Kategorie
SOC Häufigkeit: PT
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen häufig: Stärkerer Appetit gelegentlich: Anorexie, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen gelegentlich: Schlafstörungen, Schlaflosigkeit, verminderte Libido, Stimmungsänderungen und Depression*
Erkrankungen des Nervensystems häufig: Kopfschmerzen gelegentlich: Somnolenz
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths gelegentlich: Drehschwindel
Gefäßerkrankungen sehr häufig: Hitzewallung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gelegentlich: Unterleibsschmerzen, Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen gelegentlich: Hyperbilirubinaemie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes häufig: Hyperhidrose, Nachtschweiß, Kaltschweiß gelegentlich: Periorbitalödem, Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen häufig: Rückenschmerzen gelegentlich: Arthralgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege gelegentlich: Harndrang, Inkontinenz, Pollakriurie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse häufig: Erektile Dysfunktion gelegentlich: Brustschwellung, empfindliche Brust, Ejakulationsstörung

Herzgefäßerkrankungen
Häufigkeit nicht bekannt: QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufigkeit nicht bekannt: Interstitielle Lungenerkrankung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
häufig: Müdigkeit, Asthenie, Pyrexie, lokale unerwünschte Reaktionen (siehe Tabelle 2)
gelegentlich: Schwäche, Heiß- und Kaltgefühl, Überspanntheit
Untersuchungen
gelegentlich: erhöhte AST, erhöhte ALT, Bilirubin erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht

* in einer Post-Marketing Studie war die Frequenz von Stimmungsänderungen und Depression bei Langzeitbenutzern häufig.

Hinsichtlich des Schweregrads waren 98% aller behandlungsbezogenen Nebenwirkungen mild oder mäßig. Neunundachtzig Prozent (89%) der Hitzewallungen wurden als mild berichtet und neun Prozent (9%) als mäßig. Zwei Fälle von Hitzewallungen (0,2%) wurden als schwer berichtet.

Insgesamt 35 lokale unerwünschte Reaktionen (LAR – local adverse reactions) an der Injektionsstelle wurden während der Studie mit 29 Patienten (18,1%) berichtet.

Lokale unerwünschte Reaktionen nach Lutrate Depot 3,75 mg sind so wie die, die typisch bei anderen ähnlichen Produkten berichtet werden, die intramuskulär injiziert verabreicht werden. Schmerzen an der Injektionsstelle, Irritation der Injektionsstelle, Unbehagen an der Injektionsstelle, Blutergüsse an der Injektionsstelle und Erythem waren die am häufigsten berichteten. Gelegentlich auftretende unerwünschte Reaktionen waren Reaktionen, Schwellungen, Verletzungen und Blutungen an der Injektionsstelle (Tabelle 2).

Tabelle 2 Häufigkeit von Patienten mit lokalen unerwünschten Reaktionen während der Lutrate Depot Therapie

Primäre SOC*	Patienten mit ähnlichen LAR
PT Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	%
Häufig:	
Schmerzen an Injektionsstelle	8,1
Irritation an Injektionsstelle	4,4
Unbehagen an Injektionsstelle	1,9
Erythem an Injektionsstelle	1,3
Bluterguss an Injektionsstelle	1,3
Gelegentlich:	
Reaktion an Injektionsstelle	0,6
Schwellung an Injektionsstelle	0,6
Verletzung an Injektionsstelle	0,6
Blutung an Injektionsstelle	0,6

*Probanden können in mehr als eine Kategorie fallen; LAR: lokale unerwünschte Reaktion; SOC: Systemorganklasse.

Bei wiederholten Verabreichungen von Lutrate Depot wurden Schwellung (0,6%), Schmerzen (0,6%), Bluterguss (0,6%) und Irritation (0,6%) als wiederholt auftretende unerwünschte Reaktionen berichtet. Alle diese Vorkommnisse wurden als nicht ernsthaft und mild berichtet. Kein Patient setzte die Therapie wegen lokal auftretender unerwünschten Reaktionen ab.

In der Phase I Studie CRO-02-43, durchgeführt an gesunden Probanden mit Leuprolide Depot GP-Pharm 7,5 mg und verabreicht in Einmaldosierung, wurde ein Fall von Verhärtung der Injektionsstelle berichtet.

Sonstige Nebenwirkungen wurden bei Leuprorelinacetatbehandlung berichtet, darunter Impotenz, Abnahme des Libido (beides pharmakologische Folgen des Testosterontzugs), peripheres Ödem, Pulmonarembolismus, Herzklopfen, Myalgie, Muskelschwäche, Frösteln, Dyspnoe, peripherer Schwindel, Ausschlag, Amnesie, Sehstörungen und Hautempfindlichkeit. Infarkt von schon bestehendem Hypophysenadenom wurde selten nach Verabreichung von sowohl kurz als auch lang wirkenden LHRH Agonisten berichtet. Es gab seltene Berichte von Thrombozytopenie und Leukopenie. Veränderungen der Glucosetoleranz wurden berichtet.

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 aufgeführte 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

Es gibt keine klinische Erfahrung mit der Wirkung einer akuten Überdosis von Lutrate Depot oder Leuprorelinacetat. Bei klinischen Versuchen mit täglich subkutanem Leuprorelinacetat bei Patienten mit Prostatakrebs verursachten Dosen bis zu 20 mg zwei Jahre lang keine Nebenwirkungen, die sich von denen mit der 1 mg/Tag Dosis unterschieden.

Bei Tierversuchen resultierten Dosierungen von bis zu 500-mal der empfohlenen Dosis für Menschen in Atemnot, verringerte Aktivität und lokaler Irritation der Injektionsstelle. In Fällen von Überdosierung ist der Patient genau zu überwachen und die Betreuung soll symptomorientiert und unterstützend sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkmechanismus 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 Agonisteigenschaften bei kurzfristiger und intermittierender Therapie, jedoch bei Verabreichung in kontinuierlicher nichtpulsatiler Weise rufen LHRH Analoga Inhibition von Gonadotropinsekretion und Unterdrückung testikulärer Steroidogenese hervor.

Pharmakodynamische Wirkungen

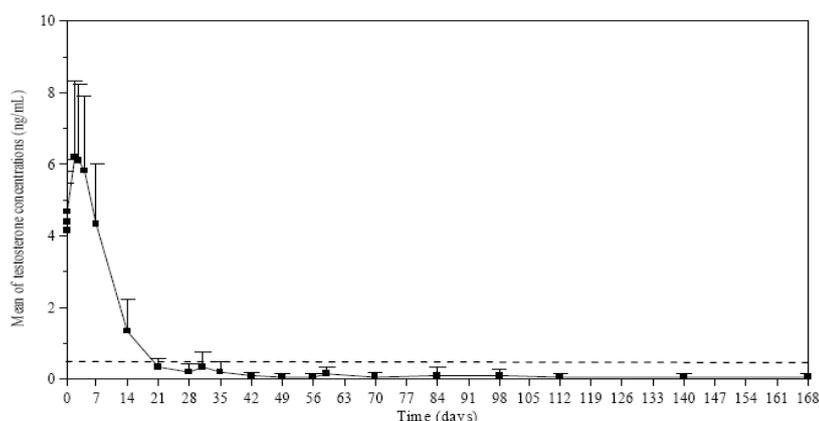
Bei Bindung an hypophysäre LHRH Rezeptoren ruft Leuprorelinacetat eine anfängliche Steigerung des zirkulierenden Niveaus von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) hervor, was zu einem akuten Ansteigen des Testosteron- und Dihydrotestosteronspiegels führt. Zwischen fünf und acht Tagen nach der Verabreichung des Arzneimittels rufen jedoch LHRH Analoga eine Desensibilisierung des LHRH Rezeptorkomplexes und/oder Herunterregulation der vorderen Hypophyse hervor. Da sich weniger Rezeptoren auf der Zelloberfläche befinden, ist die Zellstimulation herabgesetzt, und weniger Gonadotropin wird synthetisiert und sekretiert. Schließlich wird nach mehreren Wochen von LHRH Agonisttherapie die LH und FSH Sekretion unterdrückt. Dies führt dazu, dass Leydig Zellen in den Hoden kein Testosteron mehr erzeugen, und das Serum Testosteron innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Beginn der Behandlung auf Kastrationsebene sinkt (weniger als 0,5 ng/ml).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer offenen multizentrierten mehrfachdosierten klinischen Studie von Lutrate Depot waren 160 Patienten mit Prostatakrebs und keiner vorhergehenden systemischen Krebstherapie, Hormontherapie zur Behandlung von Prostatakrebs, vorheriger Prostataoperation und keiner vorherigen Orchiektomie eingeschrieben. Das Ziel war die Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lutrate Depot bei Verabreichung an Prostatakrebspatienten, die von einer Androgenentzugstherapie profitieren könnten. Lutrate Depot wurde intramuskulär in 6 monatlichen Dosen verabreicht.

Der Testosteronspiegel wurde 168 Tage lang an verschiedenen Tagen gemessen. Erwartungsgemäß stieg nach der ersten Injektion der durchschnittliche Testosteronspiegel rasch vom Basisniveau ($4,119 \pm 1,341$ ng/ml) auf Spitzenwerte (Cmax) von $6,598 \pm 2,249$ ng/ml am dritten Tag an. Nach Erreichen der Spitze fiel der Testosteronspiegel, und am Tag 21 hatten 78,7% der auswertbaren Patienten medizinische Kastration erreicht (definiert als Testosteron unter 0.5 ng/ml). Am Tag 28 hatten 96,8% der Patienten Kastrationsniveau erreicht, und 73,1% hatten Niveaus von $\leq 0,2$ ng/ml erreicht (Illustration 1).

Illustration 1. Durchschnittlicher (\pm SD) Testosteronplasmaspiegel während der Behandlung mit sechs monatlichen i.m. Injektionen mit Lutrate Depot 3,75 mg



Sekundärwirkungsendpunkte umfassten die Bestimmung von Serum LH, FSH und PSA Konzentrationen. Am Tag 14 und Tag 4 nach der ersten Lutrate Depot Injektion waren der mittlere LH und FSH Serumspiegel unter die Basislinienkonzentration gefallen. Die Konzentrationen blieben ausreichend unter den Basislinienwerten ab Tag 28 bis zum Ende der Studie. Während der Behandlung

nahm der durchschnittliche PSA Serum Spiegel allmählich ab (erstes Monat) und blieb dann konstant unter dem Basislinienniveau bis zum Ende der Studie. Jedoch wurde eine breitere interindividuale Abweichung der PSA Konzentrationen während der gesamten Studie beobachtet.

Die Häufigkeit der akuten auf die chronische Reaktion war 10,5% und die Häufigkeit der Testosterondurchbruchsreaktion lag bei 11,8%. Testosteronbezogene Nebenwirkungen, die auf klinisches Testosteronaufflammen schließen lassen (Harndrang, Rückenmarkkompression oder Verschärfung von Knochenschmerzen) wurden bei keinem der Patienten mit Testosterondurchbruchwirkung beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach drei Injektionen einmal pro Monat mit Lutrate Depot in einer Auswahl von Prostatakrebspatienten (n=12), war die maximale Leuprorelinacetatplasmakonzentration unter den drei Zyklen ähnlich. Nach der ersten Verabreichung (Tage 0-28), war C_{max} 13.145,6±3.070,6 pg/ml. Die mittlere Dauer zur Erreichung von C_{max} (T_{max}) betrug 0,04 Tage, entsprechend 0,96 h (Bereich 0,96 – 4,08 h).

Verteilung

Es wurde keine Arzneimittelverteilungsstudie mit Lutrate Depot durchgeführt. Jedoch betrug bei gesunden männlichen Probanden das mittlere stationäre Volumen der Verteilung von Leuprorelinacetat nach einem intravenösen (i.V.) 1,0 mg Bolus 27 l. Die *in vitro* Bindung an menschliche Plasmaproteine betrug zwischen 43% und 49%.

Biotransformation

Es wurde keine Arzneimittelstoffwechselstudie mit Lutrate Depot durchgeführt. Jedoch zeigte bei gesunden männlichen Probanden eine 1,0 mg IV Schnellverabreichung von Leuprorelinacetat, dass die durchschnittliche systemische Ausscheidung 7,6 l/h betrug, mit einer terminalen Eliminierungshalbwertzeit von rund 3 Stunden auf der Grundlage eines Zweifachmodells. Leuprorelin soll in kleinere inaktive Peptide abgebaut werden, die ausgeschieden oder weiter katabolisiert werden.

Elimination

Es wurde keine Arzneimittelausscheidungsstudie mit Lutrate Depot durchgeführt. Jedoch wurde nach Verabreichung von Leuprorelinacetat an 3 Patienten weniger als 5% der Dosis als Ursprung- und M-I Metabolit im Harn festgestellt.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Renale/hepatische Insuffizienz

Die Pharmakokinetik des Arzneimittels bei hepatisch und renal beeinträchtigten Patienten wurde nicht bestimmt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinische Daten mit Leuprorelinacetat kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen.

Wie aus seinen bekannten pharmakologischen Eigenschaften zu erwarten ist, zeigten nichtklinische Studien Auswirkungen auf die Reproduktivsysteme, die reversibel waren. In den Reproduktivtoxizitätsstudien zeigte Leuprorelinacetat keine Teratogenität. Jedoch wurde Embryotoxizität /Letalität bei Kaninchen beobachtet.

Karzinogenitätsstudien bei Ratten mit subkutan verabreichtem Leuprorelinacetat (0,6 bis 4 mg/kg/Tag) zeigten ein dosisbezogenes Ansteigen bei Hypophysenadenomen. Weiters wurde ein signifikantes, jedoch nicht dosisbezogenes Ansteigen von Pankreas-Inselzelladenomen bei Weibchen und testikular interstitiellen Zelladenomen bei Männchen festgestellt, wobei der höchste Anteil bei der

niedrigdosierten Gruppe lag. Die Verabreichung von Leuprorelinacetat führte zu Inhibition des Wachstums bestimmter hormonabhängiger Tumore (Prostatatumore bei männlichen Noble und Dunning Ratten und DMBA induzierte Brusttumore bei weiblichen Ratten). Bei Karzinogenitätsstudien an Mäusen wurden solche Effekte nicht festgestellt. Es wurde keine Karzinogenitätsstudien mit Lutrate Depot durchgeführt.

Studien mit Leuprorelinacetat zeigten, dass das Produkt in einer Serie von in vitro und in vivo Proben nicht mutagen war. Es wurde keine Mutagenitätsstudien mit Lutrate Depot durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bestandteile des gefriergetrockneten Pulvers (Durchstechflasche):

Polysorbat 80
Mannitol (E-421)
Carmellose Natrium (E-466)
Triethylcitrat
Poly-(DL-Lactid-co-glycolid) (PLGA)

Bestandteile des Lösungsmittels (Fertigspritze):

Mannitol (E-421)
Natriumhydroxidlösung (zur pH-Einstellung)
Salzsäurelösung (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 Lösungsmittel zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre ungeöffnet.
Sobald die Suspension mit dem Lösungsmittel hergestellt ist, ist sie unverzüglich zu verabreichen.

6.4 Besondere Vorsichtsmassnahme für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Packung enthält:

1. Eine (1) Glas-Durchstechflasche Type I mit 3,75 mg Leuprorelinacetat als gefriergetrocknetes Pulver, versiegelt mit einem Bromobutylstopper und einem Aluminiumverschluss mit einer abnehmbaren Plastikkappe.
2. Eine (1) Glas-Fertigspritze Type I mit 2 ml Lösungsmittel, versiegelt mit einer Elastomerkappe.
3. Ein (1) Polykarbonat- / HDPE Adaptersystem mit einer (1) sterilen Nadel der Größe 20.

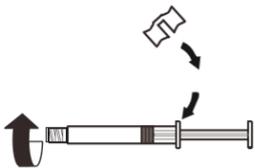
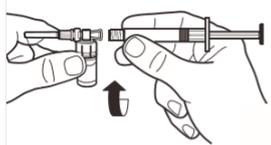
6.6 Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

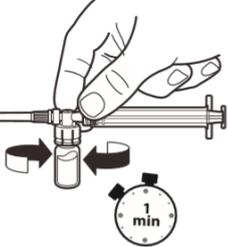
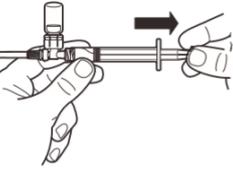
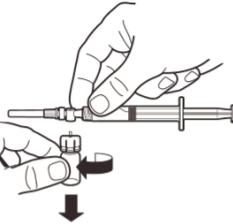
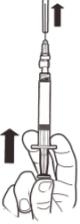
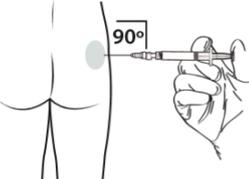
Art der Verabreichung

Die Lutrate Depot Durchstechflasche ist unmittelbar vor der Verabreichung durch intramuskuläre Injektion zu rekonstituieren. Stellen Sie sicher, dass aseptisch vorgegangen wird. Die rekonstituierte Lösung ist eine milchig-weißliche Suspension.

Verwenden Sie das im Produkt-Kit enthaltene Lösungsmittel. Zur Rekonstituierung von Lutrate Depot darf kein anderes Lösungsmittel verwendet werden.

Das Produkt ist zur einmaligen Injektion bestimmt. Eventuell verbleibende Lösung ist zu entsorgen. Die Rekonstitution von Lutrate Depot ist gemäß nachfolgenden Anweisungen durchzuführen. Vor der Verabreichung des Produkts sorgfältig lesen:

1		Entfernen Sie den Flip-off-Verschluss vollständig von der Oberseite der Durchstechflasche und legen Sie so den Gummistopfen frei. Vergewissern Sie sich, dass keine Teile des Flip-off-Verschlusses an der Durchstechflasche zurückbleiben
2		Stellen Sie die Durchstechflasche in aufrechter Position auf einen Tisch. Lösen Sie die Abdeckung von der Blisterpackung mit dem Durchstechflaschenadapter (MIXJECT). Nehmen Sie den Durchstechflaschenadapter nicht aus der Blisterpackung heraus. Setzen Sie die Blisterpackung mit dem Durchstechflaschenadapter in vollständig vertikaler Position fest auf die Oberseite der Durchstechflasche auf. Drücken Sie ihn vorsichtig nach unten, bis Sie merken, dass er eingerastet ist.
3		Befestigen Sie die weiße Finger-Halterung an der Spitze bis sie einschnappt. Schrauben Sie die Gummikappe der Spritze entgegen dem Uhrzeigersinn ab. Entfernen Sie dann die Blisterverpackung vom MIXJECT®.
4		Verbinden Sie die Spritze mit dem Flaschenadapter und schrauben Sie die Spritze im Uhrzeigersinn in die Öffnung an der Seite des Flaschenadapters. <u>Drehen Sie die Spritze vorsichtig, bis sie sich nicht mehr dreht, um eine dichte Verbindung zu gewährleisten.</u>

5		<p>Während die – mit der Durchstechflasche sicher verbundene – Spritze in aufrechter Position gehalten wird, drücken Sie den Kolben langsam in die Spritze, um das gesamte Verdünnungsmittel in das Fläschchen zu füllen.</p>
6		<p>Mit noch am Fläschchen befindlicher Spritze schütteln Sie das Fläschchen leicht für etwa eine Minute bis eine gleichförmig milchig-weiße Suspension entstanden ist. Um eine Trennung der in der Suspension enthaltenen Bestandteile zu vermeiden, <u>föhren Sie die nächsten Schritte ohne Verzögerung sofort aus.</u></p>
7		<p>Drehen Sie das MIXJECT®-System um, so dass das Fläschchen oben ist. Greifen Sie das MIXJECT®-System an der Spritze fest an und ziehen Sie die Kolbenstange langsam zurück, um das rekonstituierte Arzneimittel in die Spritze zu ziehen. Einige Klümpchen des Arzneimittels können an der Wand der Durchstechflasche hängen bleiben. Dies ist normal.</p>
8		<p>Trennen Sie den oberen Teil des Flaschenadapters von der MIXJECT-Spritze: Halten Sie die Spritze fest und drehen Sie die Durchstechflasche im Uhrzeigersinn, indem Sie die Plastikkappe des Adapters halten.</p>
9		<p>Halten Sie die Spritze aufrecht. Mit der anderen Hand ziehen Sie die Nadelkappe nach oben. Schieben Sie nun den Kolben nach oben, bis die Luft aus der Spritze entweicht. Die Spritze mit dem Arzneimittel ist nun bereit zur <u>sofortigen Anwendung.</u></p>
10		<p>Verabreichen Sie die intramuskuläre Injektion durch Einföhren der Nadel in einem 90-Grad-Winkel in den Glutealbereich. Stellen Sie sicher, dass die volle Menge des Arzneimittels injiziert wird. Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden.</p>

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 C-244, km 22
08777 Sant Quintí de Mediona
Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-31566

9. DATUM DER ERSTEN ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07.09.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.06.2016

10. STAND DER INFORMATION

11/2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKEPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten