

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Enantone Monats-Depot

Wirkstoff: Leuprorelinacetat

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkungen bei der Indikation Pubertas Praecox Vera in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Für dieses Arzneimittel hat der pharmazeutische Unternehmer der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Synthetisches Nonapeptid, Analogon des Gonadorelins (GnRH), Sexualhormone und ihre Hemmstoffe.
Zytostatikum und Metastasenhemmer.

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 Injektionsflasche mit 44,1 mg Retardmikrokapseln enthält:
3,75 mg Leuprorelinacetat, entsprechend 3,57 mg Leuprorelin

3.3 Sonstige Bestandteile

Retardmikrokapseln:

33,1 mg Poly(glycolsäure-co-milch-säure) 1:3, D-Mannitol, Gelatine

1 Ampulle mit 2 ml Suspensionsmittel:

D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. Anwendungsgebiete

bei Männern

Diagnostik:

Prüfung der Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms zur Beurteilung der Notwendigkeit von hormonsupprimierenden/hormonablativen Maßnahmen.

Therapie:

Zur symptomatischen Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.

bei Kindern

Idiopathische oder neurogene gonadotropinabhängige Pubertas Praecox Vera.

5. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, gegen Poly(glycolsäure-co-milchsäure) oder einen der Bestandteile des Suspensionsmittels.

bei Männern

Bei nachgewiesener Hormonunabhängigkeit des Karzinoms ist die Behandlung mit Enantone Monats-Depot nicht indiziert. Nach chirurgischer Kastration bewirkt Enantone Monats-Depot keine weitere Absenkung des Testosteronspiegels.

Hinweise:

Patienten mit drohenden neurologischen Komplikationen, Wirbelsäulenmetastasen sowie Harnwegsobstruktionen sollten während der ersten Behandlungswochen unter ständiger, möglichst stationärer Überwachung stehen.

Der Therapieerfolg sollte regelmäßig (insbesondere aber bei Anzeichen für eine Progression trotz adäquater Therapie) durch klinische Untersuchungen (rektale Austastung der Prostata, Sonographie, Skelettszintigraphie, Computertomographie) und durch Überprüfung der Phosphatasen bzw. des prostataspezifischen Antigens (PSA) und des Serumtestosterons kontrolliert werden.

bei Mädchen mit Pubertas Praecox Vera

Schwangerschaft und Stillzeit.

6. Nebenwirkungen**bei Männern**

Anfangs kommt es regelmäßig zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumtestosteronspiegels, was zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitssymptome 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 das Enantone Monats-Depot abgesetzt werden muß.

Für die Initialphase 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.

Aufgrund des Entzuges der Geschlechtshormone treten häufig Hitzewallungen mit Schweißausbrüchen und vermehrtes Schwitzen auf. Häufig kommt es zu einer Verminderung der Libido sowie der Potenz. Selten treten eine Verkleinerung der Hoden, Haarausfall, Gynäkomastie, depressive Verstimmung oder gegebenenfalls Verstärkung einer vorbestehenden Symptomatik sowie ein Anstieg von Enzymen wie Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) oder Transaminasen wie ALT (SGPT), AST (SGOT) oder γ -GT auf.

Bei wenigen Patienten kann es zu lokalen Hautreaktionen, z.B. Rötung an der Injektionsstelle, kommen, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden. Ebenso wurden allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, Juckreiz) beschrieben. Ferner wurde über Müdigkeit oder Übelkeit/Erbrechen, Ödeme, Gelenk- und Muskelbeschwerden sowie in Einzelfällen vorübergehende Geschmacksveränderungen berichtet.

Selten treten Kopfschmerz, Schwindel, Atembeschwerden, Appetitverminderung, Gewichtszunahme oder Diarrhoe auf. Selten kann es zu Veränderungen einer diabetischen Stoffwechsellage (Erhöhung oder Erniedrigung von Blutzuckerwerten) oder zu Blutdruckveränderungen (Hypertonie oder Hypotonie) kommen. In einem Einzelfall trat eine Thrombose der Arteria centralis retinae auf. Bei einem von derzeit 120000 mit Leuprorelinacetat behandelten Patienten trat unter Langzeitbehandlung mit Leuprorelinacetat als Depot in der Stärke von 7,5 mg eine Dysfunktion der Hypophyse mit Raumforderung auf. Beides bildete sich nach adäquater Therapie zurück, ohne daß die Behandlung mit Leuprorelinacetat als Depot in der Stärke von 7,5 mg abgesetzt wurde.

Hinweise:

Die Reaktion auf die Enantone Monats-Depot-Therapie kann durch Messung der Serumspiegel von Testosteron, saurer Phosphatase und PSA (prostataspezifisches Antigen) 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, und die über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen bleiben.

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.

Unter der Behandlung mit Enantone Monats-Depot kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen.

Reaktive Knochenveränderungen können durch Knochenszintigramme kontrolliert werden.

Hinweis für Verkehrsteilnehmer:

Wegen der bei wenigen Patienten insbesondere zu Therapiebeginn auftretenden Müdigkeit, welche auch durch die zugrundeliegende Tumorerkrankung bedingt sein kann, kann dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das

Reaktionsvermögen so weit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

bei Kindern

In der Initialphase der Therapie kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des Sexualhormonspiegels mit nachfolgendem Abfall auf Werte in den präpubertären Bereich. Aufgrund dieser pharmakologischen Wirkung können insbesondere zu Therapiebeginn gelegentlich emotionale Labilität, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen/Bauchkrämpfe, Akne, vaginale Blutungen, Spottings und Ausfluß auftreten.

Ebenso wurden allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, Juckreiz) beschrieben.

Gelegentlich können Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten.

Bei nicht bestimmungsgemäßer hoher Dosierung und bei intramuskulärer Anwendung kam es gelegentlich zur Bildung steriler Abszesse am Injektionsort. Deshalb ist das Präparat subkutan zu injizieren.

Im allgemeinen ist das Auftreten von vaginalen Schmierblutungen im weiteren Behandlungsverlauf (nach einer möglichen Entzugsblutung im ersten Behandlungsmonat) als Zeichen einer möglichen Unterdosierung zu werten. Das Ausmaß der hypophysären Suppression sollte dann mittels LHRH-Test abgeklärt werden.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind nicht bekannt geworden.

8. Warnhinweise

Keine.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Indikationsstellung zur Behandlung und die längerfristigen Therapiekontrollen sollten bei Kindern vorzugsweise in endokrinologisch-pädiatrischen Zentren erfolgen, und die Behandlung in der Indikation "Prostatakarzinom" sollte von in der Geschwulsttherapie erfahrenen Ärzten vorgenommen werden.

bei Männern

Einmal monatlich 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 2 ml Suspensionsmittel, s.c. applizieren.

bei Kindern

a) Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 20 kg:

Einmal monatlich 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 2 ml Suspensionsmittel, s.c. applizieren.

b) Kinder mit einem Körpergewicht < 20 kg:

Für diese Einzelfälle gilt unter Berücksichtigung der klinischen Aktivität der Pubertas Praecox Vera:

Einmal monatlich eine gebrauchsfertige Suspension aus 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat und 2 ml Suspensionsmittel herstellen. Von dieser Suspension ist dann 1 ml (22,05 mg Retardmikrokapseln mit 1,88 mg Leuprorelinacetat) subkutan zu applizieren. Der Rest der Suspension ist zu verwerfen. Die Gewichtszunahme des Kindes ist zu kontrollieren.

Je nach Aktivität der Pubertas Praecox Vera kann bei nicht ausreichender Suppression (klinische Hinweise wie z.B. Spotting bzw. im LHRH-Test keine ausreichende Suppression der Gonadotropine) eine Dosiserhöhung notwendig werden. Die minimal wirksame, monatlich zu applizierende Dosis ist dann mittels LHRH-Test zu ermitteln.

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Suspension von Enantone Monats-Depot ist vor der Gabe frisch zuzubereiten.

Bei Auftreten einer Verfärbung der Retardmikrokapseln und/oder Trübung des klaren Suspensionsmittels vor der Suspension dürfen diese nicht mehr verwendet werden. Nach der Zubereitung entsteht eine milchig-trübe Suspension.

Die Injektion soll subkutan erfolgen. Die Injektionsstelle ist monatlich zu wechseln. Dabei kann die subkutane Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder z.B. den Oberschenkel erfolgen.

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

bei Männern

In der Regel kann nach etwa 3 Monaten abgeklärt werden, ob das fortgeschrittene Prostatakarzinom androgenempfindlich ist. Führender diagnostischer Parameter ist die Serumkonzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA), die in der Regel im fortgeschrittenen Tumorstadium über 10 ng/ml liegt. Im Test wird das Verhalten des PSA-Wertes nach Enantone Monats-Depot-induziertem Androgenentzug untersucht. Deshalb muß zu Beginn und nach 3monatiger Anwendung von Enantone Monats-Depot sowohl der PSA- als auch der Gesamttestosterongehalt im Serum bestimmt werden. Ein positives Testergebnis liegt vor, wenn nach 3 Monaten der Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau liegt (< 1 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 Androgenentzug angesehen werden.

Eine hormonablativ Therapie (z.B. Enantone Monats-Depot) ist dann angezeigt. Ein negatives Testergebnis liegt vor, wenn bei supprimiertem Testosteron der PSA-Wert unverändert bleibt oder angestiegen ist. In diesem Fall ist eine Fortführung der hormonablativen Therapie ungeeignet. Sollte der Patient jedoch klinisch angesprochen haben (z.B. Besserung der Schmerzsymptomatik und der dysurischen Beschwerden, Verkleinerung der Prostata), muß ein falsch negatives Ergebnis in Betracht gezogen werden. In diesen seltenen Fällen sollte die Anwendung von Enantone Monats-Depot über weitere 3 Monate fortgeführt und der PSA-Wert erneut überprüft werden; außerdem sollte der Patient mit Blick auf die klinische Symptomatik unter engmaschiger Überwachung stehen.

In der Regel ist die Therapie fortgeschrittener, hormonabhängiger Prostatakarzinome mit Enantone Monats-Depot eine Langzeitbehandlung.

bei Kindern

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach den klinischen Parametern zu Behandlungsbeginn bzw. im Therapieverlauf (Endgrößenprognose, Wachstumsgeschwindigkeit, Knochenalter bzw. Knochenalterakzeleration) und wird vom behandelnden Pädiater zusammen mit den Sorgeberechtigten und ggf. dem erkrankten Kind festgelegt.

Bei Mädchen ist darauf zu achten, daß vor Therapiebeginn keine Schwangerschaft vorliegt. Der Eintritt einer Schwangerschaft ist während der Therapie nicht generell auszuschließen. In diesem Fall ist der Arzt aufzusuchen.

Hinweis

Das Applikationsintervall sollte 30 ± 2 Tage betragen, um ein erneutes Auftreten von Symptomen der Pubertas Praecox zu vermeiden.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

bei Männern

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

bei Kindern

In den USA kamen in klinischen Studien Dosierungen von 7,5 mg bis 22,5 mg Leuprorelinacetat als Depot pro Monat zum Einsatz. Andere bzw. neue systemische Nebenwirkungen, die sich von denen nach monatlicher Applikation von 3,75 mg Leuprorelinacetat als Depot unterschieden, wurden nicht gefunden.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Leuprorelinacetat, der Wirkstoff von Enantone Monats-Depot, 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 gonadale Steroidsynthese.

Im Gegensatz zum physiologischen LHRH, das pulsatil vom Hypothalamus freigesetzt wird, blockiert das auch als LHRH-Agonist bezeichnete Leuprorelinacetat bei therapeutischer 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 Estradiol(E₂)- bzw. Testosteron-Spiegel.

bei Männern

Es kommt zu einer Senkung 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 antiandrogene Wirkung und Wachstumshemmung von Prostatakarzinomen nachgewiesen werden.

Den experimentellen und klinischen Studien zufolge bewirkt die monatliche Behandlung mit Enantone Monats-Depot nach anfänglicher Stimulation eine Hemmung der Gonadotropinfreisetzung.

Beim Mann bewirkt die subkutane Verabreichung von Enantone Monats-Depot einen anfänglichen Anstieg von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon), 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 bei Männern mit Prostatakarzinom die zusätzliche Gabe von Antiandrogenen zu erwägen.

Die Langzeittherapie mit Enantone Monats-Depot bewirkt dagegen bei allen Patienten eine Erniedrigung 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. Aus diesem Grund kann auch mit Enantone Monats-Depot die Hormonempfindlichkeit eines Prostatakarzinoms und der mögliche therapeutische Wert einer Orchiektomie geprüft werden. Gegebenenfalls kann die Orchiektomie durch die monatliche Gabe von Enantone Monats-Depot ersetzt werden. Kastrationsspiegel für Testosteron konnten bisher nach kontinuierlicher Gabe von Leuprorelinacetat über fünf Jahre gehalten werden.

bei Kindern

Es kommt zu einer reversiblen Suppression der hypophysären Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgendem Abfall der Estradiol (E₂)- bzw. Testosteron-Spiegel auf Werte in den präpubertären Bereich. Bei Patientinnen, die bereits vor Therapiebeginn postmenarchal sind, kommt es nach Behandlungsbeginn zu einer Entzugsblutung, und im weiteren Verlauf der Therapie sistieren die Blutungen.

Aus der Kenntnis dieser pharmakologischen Wirkungsmechanismen ergibt sich für Leuprorelinacetat ein neuer Therapieansatz bei der Behandlung der Pubertas Praecox Vera. Es lassen sich die folgenden therapeutischen Wirkungen zeigen:

- Suppression der basalen und stimulierten Gonadotropinspiegel auf präpubertäres Niveau;
- Suppression erhöhter Sexualhormonspiegel auf präpubertäres Niveau, prämatüre Menstruationen werden gestoppt;
- Verlangsamung, Stop oder Verminderung der somatischen Pubertätsentwicklung (Tanner-Stadien);
- Normalisierung der pathologisch erhöhten Wachstumsgeschwindigkeit;

- Verbesserung der häufig verminderten prospektiven Endgröße durch eine Bremsung der beschleunigt ablaufenden Knochenreifung.

Es resultiert eine altersgemäße pubertäre Entwicklung.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Akute Toxizität (LD₅₀)

Die akute Toxizität der Depotzubereitung wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen und Ratten in vier Applikationsformen (i.p., i.m., s.c., p.o.) untersucht.

Bis zu Dosen von 2000 bzw. 5000 mg Leuprorelinacetat-Depot wurden keine Todesfälle beobachtet.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Studien zur chronischen Toxizität wurden an Ratten und Hunden über 13 Wochen (subkutane oder intramuskuläre Injektion von bis zu 8 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Woche) und über 12 Monate (subkutane Applikation bis zu 32 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Monat) durchgeführt.

Bei allen Dosierungen (die niedrigste getestete Dosis betrug 0,8 mg Leuprorelinacetat/kg KG pro Monat) kam es zu lokalen Hautläsionen an der Injektionsstelle und zu atrophischen Veränderungen an den Reproduktionsorganen. Bei der Ratte traten bei allen Dosierungen Vakuolen in Leberzellen und in den tubulären Epithelzellen der Niere auf. Die Veränderungen an den Reproduktionsorganen sind aufgrund der endokrinologischen Wirkungen der Substanz zu erklären.

Karzinogenität

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

Bei Mäusen traten Hypophysenadenome bei Dosierungen von 60 mg/kg/die über zwei Jahre nicht auf.

Mutagenität

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

Fertilität

Untersuchungen an geschlechtsreifen weiblichen Ratten, die Leuprorelinacetat jeweils zweimal täglich 10 µg s.c. über 14 Tage bzw. 40 µg s.c. über 13 Tage erhielten, zeigten nach Absetzen der Substanz eine Zunahme der Organgewichte von Uterus und Ovarien, einen Anstieg der Hormonspiegel sowie ein Auftreten von frischen Corpora lutea.

Untersuchungen an weiblichen und männlichen unreifen Ratten über 3 Monate bei fortgesetzter (200 µg/kg KG/Tag) bzw. intermittierender (0,8 bzw. 2,4 mg/kg KG/Monat) Applikation haben gezeigt, daß in der anschließenden Erholungsphase ein normales Reproduktionsverhalten vorliegt. Die F₁-Generation zeigte keine Anomalitäten. Das Reproduktionsverhalten der F₁-Generation wurde nicht untersucht.

Männer:

Klinische und pharmakologische Studien haben gezeigt, daß die Unterdrückung der Fertilität spätestens 24 Wochen nach Absetzen einer kontinuierlichen Leuprorelinacetat-Applikation voll reversibel war.

Kinder:

Erste Ergebnisse aus klinischen Langzeitstudien bis zu > 3 Jahren zeigten bei Behandlungsende bei den Mädchen die Reversibilität der supprimierten Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse mit Aufnahme einer normalen Zyklustätigkeit und bei den Knaben normale Spermioogramme. Daten zur Fertilität/Reproduktionsfähigkeit liegen noch nicht vor.

Reproduktionstoxizität

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

13.3 Pharmakokinetik

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

bei Männern

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

Abb. 1: Leuprorelinspiegel im Serum nach einmaliger s.c. Applikation von 3,75 mg Leuprorelinacetat als Enantone Monats-Depot

Das Verteilungsvolumen von Leuprorelin 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.

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

bei Kindern

Die Abbildung 2 zeigt die Leuprorelinspiegel nach einmaliger s.c. Applikation von Leuprorelinacetat-Depot in einer Dosierung von 30 µg/kg Körpergewicht. 60 Minuten nach der Applikation werden die maximalen Serumspiegel erreicht. Sie liegen bei $7,81 \pm 3,59$ ng/ml. Die AUC_{0-672} beträgt $105,78 \pm 52,40$ ng x hr/ml.

Abb. 2: Leuporelinspiegel im Serum nach einmaliger s.c. Applikation von 30 µg/kg Körpergewicht Leuporelinacetat als Depot

13.4 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit, berechnet durch Vergleich mit der AUC einer i.v. Gabe von 1 mg Leuporelinacetat, beträgt nach 28 Tagen für die Depotformulierung von Leuporelinacetat 98 %, gemessen bei Männern.

14. Sonstige Hinweise

Keine.

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in dem Lieferland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Bei Auftreten einer Verfärbung der Retardmikrokapseln und/oder Trübung des klaren Suspensionsmittels vor der Suspension dürfen diese nicht mehr verwendet werden. Nach der Zubereitung entsteht eine milchig-trübe Suspension. Die fertige Suspension ist in der Regel nach der Herstellung sofort zu verwenden; sie kann aber in Ausnahmefällen bei 25°C aufbewahrt, noch bis zu 24 Stunden nach der Herstellung verwendet werden, wobei die Sterilität gesichert sein muß. Vor der Injektion ist die Suspension erneut aufzuschütteln.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Die Retardmikrokapseln und das Suspensionsmittel sollten nicht über +25°C gelagert/aufbewahrt und vor Licht geschützt in der Packung aufbewahrt werden.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

1 Ampulle mit 2 ml Suspensionsmittel und 1 Injektionsflasche mit 44,1 mg Retardmikrokapseln, enthaltend 3,75 mg Leuprorelinacetat und 33,1 mg Poly(glycolsäure-co-milchsäure) 1:3

Außerdem enthält die Packung 1 Injektionsnadel (25 G) und 1 Transfusionsnadel (23 G).

3 Ampullen mit je 2 ml Suspensionsmittel und 3 Injektionsflaschen mit je 44,1 mg Retardmikrokapseln, enthaltend 3,75 mg Leuprorelinacetat und 33,1 mg Poly(glycolsäure-co-milchsäure) 1:3

Außerdem enthält die Packung 3 Injektionsnadeln (25 G) und 3 Transfusionsnadeln (23 G).

6 Ampullen mit je 2 ml Suspensionsmittel und 6 Injektionsflaschen mit je 44,1 mg Retardmikrokapseln, enthaltend 3,75 mg Leuprorelinacetat und 33,1 mg Poly(glycolsäure-co-milchsäure) 1:3

Außerdem enthält die Packung 6 Injektionsnadeln (25 G) und 6 Transfusionsnadeln (23 G).

18. Stand der Information

September 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/704-324