

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ENANTONE®-GYN Monats-Depot

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zweikammerspritze mit 44,1 mg Retardmikrokapseln enthält:
3,75 mg Leuprorelinacetat,
entspr. 3,57 mg Leuprorelin

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische, laparoskopisch gesicherte Endometriose, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.
- Symptomatischer Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie.
- Präoperative Endometriumabflachung vor geplanten operativen, hysteroskopischen Eingriffen, z. B. Endometriumablation oder Resektion.
- Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesangaben
Einmal monatlich 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel, subkutan oder intramuskulär applizieren.

Art und Dauer der Anwendung

Alle Suspensionen von ENANTONE®-GYN Monats-Depot sind vor der Gabe frisch zuzubereiten.

ENANTONE®-GYN Monats-Depot wird subkutan oder intramuskulär injiziert. Die Injektionsstelle ist monatlich zu wechseln. Dabei kann die Injektion in die Bauchhaut, das Gesäß oder z. B. den Oberschenkel erfolgen. Zur intramuskulären Injektion wird eine Nadel von 23 Gauge (z. B. 0,6 × 30 mm) empfohlen.

Zur Therapie des Uterus myomatosus ist die Dauer der Anwendung auf einen Zeitraum von 6 Monaten zu begrenzen. Die Dauer der Anwendung von ENANTONE®-GYN Monats-Depot als Monotherapie bei Endometriose beträgt höchstens 6 Monate. Die Therapiedauer kann bis zu 1 Jahr betragen, wenn über den gesamten 1-Jahreszeitraum zusätzlich 5 mg Norethisteronacetat täglich als add-back-Therapie eingesetzt wird. Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Dazu gehört die Bestimmung der Knochendichte vor Beginn einer eventuellen Wiederholungstherapie.

Zur Endometriumabflachung vor geplanten operativen hysteroskopischen Eingriffen wird eine Injektion ENANTONE®-GYN Monats-Depot s.c. oder i.m. verabreicht. Der Therapieerfolg kann sonographisch nach Messung der Endometriumdicke im Ultraschall evaluiert werden. Erscheint eine zweite Injektion ENANTONE®-GYN Monats-Depot indiziert, so erfolgt diese einen Monat nach der Erstinjektion.

Die Dauer der Therapie des Mammakarzinoms mit ENANTONE®-GYN Monats-Depot bestimmt der behandelnde Arzt.

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Schwangerschaft und Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen Leuprorelin oder andere GnRH-Analoga, gegen Poly(glycolsäure-comilchsäure) oder einen der Bestandteile des Suspensionsmittels.

Prä-maligne oder maligne Veränderungen des Endometriums (bei Endometriumablation/Endometriumresektion).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Orale Kontrazeptiva („Antibabypille“) sind vor Behandlungsbeginn mit ENANTONE®-GYN Monats-Depot abzusetzen. Zur Sicherheit sollten während der Behandlung andere kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden (z. B. mechanische Verhütungsmittel wie Kondome). Die erste Injektion sollte etwa am 3. Tag der Menstruation erfolgen, um eine bestehende Schwangerschaft weitgehendst auszuschließen. Im Zweifelsfall wird die Durchführung eines Schwangerschaftstests empfohlen.

Im Laufe der Therapie kommt es zu einer Senkung der Sexualhormonspiegel. Schmierblutungen können auftreten, ohne daß die therapeutische Wirksamkeit beeinträchtigt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sind bisher nicht bekannt geworden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Siehe unter Gegenanzeigen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Die Behandlung mit ENANTONE®-GYN Monats-Depot beruht auf einer Suppression der weiblichen Geschlechtshormone. In der Initialphase der Therapie kommt es zu einem kurzfristigen Anstieg des Serumöstradiols mit nachfolgendem Abfall auf Werte, wie sie in der Postmenopause vorliegen. Durch die

sen kurzfristigen Anstieg des Serumöstradiols kann es zum Auftreten von Ovarialzysten kommen. In den meisten Fällen kommt es in den ersten Wochen der Behandlung zu einer Blutung und nachfolgend zu einer Amenorrhoe. Häufig treten Zwischenblutungen auf.

Bei Patientinnen mit Mammakarzinom kann es zu Therapiebeginn häufig zu einer vorübergehenden Verstärkung bestimmter Krankheitszeichen (z. B. Knochenschmerzen, Laborwertveränderungen) kommen, die symptomatisch behandelt werden können.

Aufgrund des Entzugs der Geschlechtshormone kann es zum Auftreten von Nebenwirkungen kommen. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100), selten (> 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Störungen des Immunsystems:

Sehr selten: Allgemein allergische Reaktionen (Fieber, Hautausschlag, z. B. Urtikaria; anaphylaktische Reaktionen)

Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung:

Häufig: Appetitverminderung

Psychische Störungen:

Sehr häufig: Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmung
Gelegentlich: Nervosität, Schlafstörungen

Störungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerz
Gelegentlich: Migräneartige Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen, Parästhesien/Taubheitsgefühl, Schwindel
Sehr selten: vorübergehende Geschmacksveränderungen
Wie auch bei anderen Arzneimitteln dieser Stoffklasse wurde in sehr seltenen Fällen über eine Apoplexie der Hypophyse nach initialer Verabreichung von ENANTONE®-GYN Monats-Depot bei Patientinnen mit Hypophysenadenom berichtet.

Störungen am Auge:

Gelegentlich: Sehstörungen

Kardiale Störungen:

Gelegentlich: Herzklopfen, Kreislaufschwäche

Vaskuläre Störungen:

Sehr häufig: Hitzewallungen
Häufig: Lymphödem
Sehr selten: Blutdruckerhöhung bzw. -senkung

Atem-, Thorax- und Mediastinalstörungen:

Gelegentlich: Atembeschwerden

Gastrointestinale Störungen:

Häufig: Übelkeit, Erbrechen
Gelegentlich: Durchfall, Verstopfung, abdominale Beschwerden, Flatulenz/Blähungen

Störungen von Haut und subkutanem Gewebe:

Häufig: Juckreiz, Veränderung der Kopf- oder Körperbehaarung (Abnahme/Zunahme), Akne, trockene Haut

Störungen an Skelettmuskulatur, Bindegewebe und Knochen:

Häufig: Rückenschmerz, Muskelschwäche

Sehr selten: Glieder-, Gelenk- und Muskelschmerzen

Störungen an Fortpflanzungsorganen und Brust:

Sehr häufig: Schmierblutungen, Veränderung/Abnahme der Libido, trockene Vagina, Größenab- oder zunahme der Brust
Häufig: Vaginitis, Ausfluß

Generalisierte Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle:

Sehr häufig: Schwitzen
Häufig: Ödeme, Müdigkeit, Benommenheit, Rötungen oder Lokalreaktionen an der Einstichstelle, die sich in der Regel auch bei fortgesetzter Behandlung zurückbilden
Gelegentlich: Schwächegefühl
Sehr selten: Brustkorbschmerzen

Weitere Beobachtungen:

Gelegentlich: Gewichts- oder -abnahme

Laborwertveränderungen

Es wurde über ein Ansteigen des Serumcholesterins sowie über einen Anstieg von Enzymen wie Lactatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) oder Transaminasen wie ALT (SGPT), AST (SGOT) oder γ -GT berichtet.

Hinweis:

Durch das medikamentös ausgelöstes Östrogendefizit kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen. Ein vergleichbarer Effekt wird auch nach Ovariectomie oder in der natürlichen Menopause beobachtet. Entsprechende Befunde können sich nach Beendigung der Behandlung weitgehend zurückbilden.

4.9 Überdosierung

Intoxikationssymptome wurden bisher nicht beobachtet.

Selbst bei Verabreichung von Dosen bis zu 20 mg Leuporelinacetat 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: GnRH-Analoga
ATC-Code: L02A E

Leuporelinacetat, der Wirkstoff von ENANTONE®-GYN Monats-Depot, ist ein synthetisches 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 ovarielle Steroidsynthese. Im Gegensatz zum physiologischen GnRH, das pulsatil vom Hypothalamus freigesetzt wird, blockiert das auch als LH RH-Agonist bezeichnete Leuporelinacetat bei therapeutischer Daueranwendung die GnRH-Rezeptoren der Hypophyse kontinuierlich und verursacht nach einer initialen kurzfristigen Stimulation deren Desensibilisierung („Down-Regulation“). Als

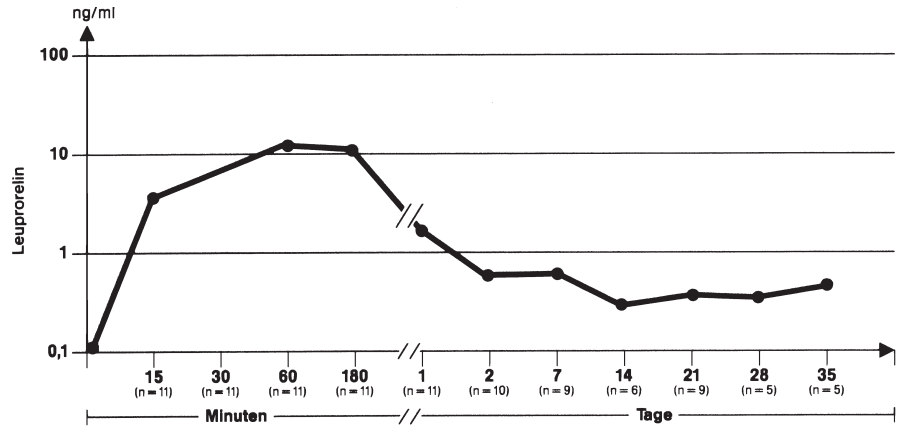


Abb. 1: Leuporelinserumspiegel im Serum nach einmaliger Applikation von 3,75 mg s.c.

Folge kommt es nach zwei bis drei Wochen zu einer reversiblen hypophysären Suppression der Gonadotropin-Freisetzung mit gleichzeitigem Abfall des Estradiol(E₂)-Spiegels auf Werte, die nach einer Ovariectomie oder in der Postmenopause erreicht werden, und zu einem Ausbleiben der Regelblutung. Aus der Kenntnis dieser pharmakologischen Wirkungsmechanismen ergeben sich für Leuporelinacetat folgende Therapieansätze bei hormonabhängigen, gynäkologischen Erkrankungen.

Endometriose

Östrogene stimulieren das Wachstum von Endometriumgewebe. Unter ENANTONE®-GYN Monats-Depot kommt es nach einem initialen kurzfristigen E₂-Anstieg zu einem nachfolgenden Abfall der Werte bis in den postmenopausalen Bereich (E₂ < 30 pg/ml). Dieser hypoöstrogene Zustand bleibt während der gesamten Therapiedauer zuverlässig erhalten und führt zu atrophischen Veränderungen am uterinen und ektopischen Endometriumgewebe. Dies führt im Verlauf der Behandlung zum Verschwinden von Endometrioseherden, verhindert die Bildung neuer Endometrioseimplantate und reduziert Adhäsionen, was letztendlich zur Abnahme von Schmerzen und typischen Symptomen führt. Die Regelblutung setzt im Mittel ca. 3 Monate nach Ende der empfohlenen Sechs-Monats-Therapie wieder ein.

Uterus myomatosus

Östrogene wirken stimulierend auf das Wachstum des Uterus myomatosus. Durch ENANTONE®-GYN Monats-Depot wird eine pseudomenopausale Situation mit Östrogendefizit hergestellt, die zu einer Reduktion der Myomgröße und damit verbunden zu einer Besserung oder Beseitigung menorrhagischer oder metrorrhagischer Beschwerden und abdominaler Schmerzen führt. Durch Sistieren der Blutung können sich Hämoglobin und Hämatokrit normalisieren.

Endometriablation und Resektion

Durch Induktion eines hypoöstrogenen Zustandes nimmt die Dicke des Endometriums ab und die Oberflächenstruktur wird glatt. Die Durchblutung des Endometriums wird vermindert und die Oberfläche des cavum uteri durch Volumenreduktion des Uterus verkleinert. Dies führt bei operativen, hysteroskopischen Eingriffen zu besseren Sicht-

verhältnissen, kürzerer Operationszeit, weniger Blutverlust und verminderter Reabsorption von Spüfflüssigkeit.

Mammakarzinom

Östrogene wirken stimulierend auf das Wachstum hormonabhängiger Mammakarzinome. Aufgrund der Suppression der Östradiolbildung und Absenkung der E₂-Spiegel in den postmenopausalen Bereich eignen sich GnRH-Analoga zur Therapie des Mammakarzinoms bei prä- und perimenopausalen Frauen, wenn eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff Leuporelinacetat wird nach Injektion der Depotsuspension ENANTONE®-GYN Monats-Depot 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. Die Abbildung 1 zeigt die Leuporelinserumspiegel im Serum nach einmaliger s.c. Applikation von ENANTONE®-GYN 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. Das Verteilungsvolumen von Leuporelin beträgt bei Männern 36 l, die totale Clearance liegt bei 139,6 ml/min (bestimmt unter Anwendung von Leuporelinacetat als Depot). Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nach Gabe von ENANTONE®-GYN Monats-Depot teilweise höhere Leuporelinserumspiegel gemessen, bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion dagegen verminderte Werte. Klinisch scheint diese Beobachtung jedoch ohne Relevanz.

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; die Bioverfügbarkeit bei Frauen liegt nach einer vorliegenden Untersuchung wahrscheinlich niedriger (bei ca. 75 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Leuprorelinacetatdepot 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 Wirkung der Substanz zu erklären.

Karzinogenität, Mutagenität, Beeinflussung der Fertilität

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

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Retardmikrokapseln:
33,1 mg Poly(glycolsäure-co-milchsäure)
1 : 3, D-Mannitol, Gelatine

Suspensionsmittel:
D-Mannitol, Carmellose-Natrium, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Retardmikrokapseln und das Suspensionsmittel sind 36 Monate haltbar. Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Bei Auftreten einer Verfärbung der Retardmikrokapseln und/oder Trübung des klaren Suspensionsmittels 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 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.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Die Zweikammerspritze mit Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel sollte nicht über +25 °C und vor Licht geschützt in der Originalverpackung gelagert/aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Zweikammerspritze mit 44,1 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel **[N1]**

3 Zweikammerspritzen mit je 44,1 mg Retardmikrokapseln und je 1 ml Suspensionsmittel **[N3]**

Klinikpackung mit 1 Zweikammerspritze (enthält 44,1 mg Retardmikrokapseln und 1 ml Suspensionsmittel)

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen
Tel.: 0800 825 332 5
Fax.: 0241/941-2748
E-Mail: medinfo@takeda.de
Internet: www.takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

39769.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. 04. 1999

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2006

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin