

1. Bezeichnung des Arzneimittels

DECAPEPTYL N 3,75 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Injektionssuspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Fertigspritze enthält 4,12 mg Triptorelinacetat (1 : 1) entsprechend 3,75 mg Triptorelin, zu suspendieren in 1 ml beiliegendem Lösungsmittel.

Nach der Zubereitung enthält das Arzneimittel 3,69 mg/ml Natrium, entsprechend 0,160 mmol/ml.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension
(Retardformulierung in Fertigspritze)

Aussehen:

Vor der Zubereitung: Weißes bis hellgelbes Pulver und eine klare, farblose Flüssigkeit. Nach der Zubereitung: Homogene milchweiße bis hellgelbe Suspension.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete****Kinder:**

Behandlung von nachgewiesener zentraler Pubertas praecox (Mädchen unter 9 Jahren, Jungen unter 10 Jahren).

Frauen:

Bei symptomatischem Uterus myomatosus als präoperative Maßnahme zur Verkleinerung einzelner Myome, um die Symptome Blutungen und Schmerzen zu reduzieren.

Bei symptomatischer, laparoskopisch gesicherter Endometriose, wenn eine Suppression der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, sofern die Erkrankung nicht primär einer chirurgischen Therapie bedarf.

Männer:

Behandlung des fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Das Arzneimittel sollte nur unter der Aufsicht eines entsprechenden Spezialisten verabreicht werden, der die erforderlichen Einrichtungen zur regelmäßigen Überwachung des Ansprechens hat.

Die Behandlung von Kindern mit Triptorelin sollte unter der Aufsicht eines pädiatrischen Endokrinologen, eines Pädiaters oder eines Endokrinologen erfolgen, der Erfahrung mit der Behandlung der zentralen Pubertas praecox hat.

Die Injektion der Retardformulierung muss exakt nach den Vorgaben im Abschnitt 6.6 durchgeführt werden.

Die Suspension muss sofort nach der Zubereitung injiziert werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Alle 28 Tage wird der Inhalt einer Spritze, entsprechend 3,75 mg Triptorelin, injiziert.

Die Injektion erfolgt entweder subkutan (z.B. unter die Bauchhaut, unter die Haut von Gesäß bzw. Oberschenkel) oder tief intramuskulär. Die Injektionsstelle ist ständig zu wechseln.

Kinder:

Die Dosierung bei Behandlungsbeginn ist abhängig vom Körpergewicht. Eine Injektion Triptorelin sollte an Tag 0, 14 und 28 verabreicht werden. Anschließend alle 4 Wochen eine Injektion. Bei unzureichender Wirkung kann die Injektion alle 3 Wochen gegeben werden. Die Dosierung sollte gemäß der beigefügten Tabelle sein:

Körpergewicht	Dosierung
< 20 kg	1,875 mg (halbe Dosis)
20–30 kg	2,5 mg (2/3-Dosis)
> 30 kg	3,75 mg (gesamte Dosis)

Frauen:

– Behandlung des Uterus myomatosus und der Endometriose:

Alle 4 Wochen wird der Inhalt einer Spritze, entsprechend 3,75 mg Triptorelin, appliziert. Die Behandlung muss in den ersten 5 Tagen des Zyklus begonnen werden.

Männer:

Alle 4 Wochen wird der Inhalt einer Spritze, entsprechend 3,75 mg Triptorelin, appliziert. Es ist wichtig, dass alle 4 Wochen eine Injektion verabreicht wird, damit der Testosteronspiegel kontinuierlich erniedrigt gehalten wird.

Hinweis für spezifische Patientengruppen:

- Eine Anpassung der Dosis für ältere Patienten ist nicht notwendig.
- Die vorliegenden Daten zeigen, dass eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der Dosierungsintervalle bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht notwendig ist.

Dauer der Anwendung**Zentrale Pubertas praecox**

Die Behandlung sollte gestoppt werden, wenn die Knochenreife eines 12-jährigen Mädchens bzw. eines 13-jährigen Jungen überschritten ist.

Die Behandlung mit DECAPEPTYL N ist in der Regel eine Langzeittherapie, die ohne Anweisung des Arztes nicht abgebrochen werden darf.

Uterus myomatosus und Endometriose

Die Behandlungsdauer ist abhängig vom anfänglichen Schweregrad der Endometriose und der Entwicklung der klinischen Manifestation (funktional und anatomisch) und von der Volumenentwicklung der uterinen Myome, bestimmt durch Ultraschalluntersuchungen während der Behandlung. Normalerweise tritt der maximale Therapieerfolg nach 3–4 Injektionen ein.

Wegen der möglichen Wirkung auf die Knochenmasse sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Prostatakarzinom

Die Behandlung mit DECAPEPTYL N ist in der Regel eine Langzeittherapie.

4.3 Gegenanzeigen**Allgemein:**

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Triptorelin, Poly(glycolsäure-co-milchsäure), Dextran oder einen sonstigen Bestandteil.

Überempfindlichkeit gegen Gonadotropin-Releasing-Hormone (GnRH) oder ein anderes GnRH-Analogon.

Frauen:

- Schwangerschaft
- Stillzeit

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Allgemein:**

Die GnRH-Agonisten-Behandlung kann eine Verringerung der Knochenmineraldichte bewirken. Vorläufige Daten bei Männern lassen vermuten, dass die Kombinationstherapie eines Bisphosphonats mit einem GnRH-Agonisten den Knochenmineraldichteverlust verringern kann.

Besondere Vorsicht ist bei Patientinnen mit zusätzlichen Osteoporose-Risikofaktoren erforderlich (z.B. chronischer Alkoholmissbrauch, Rauchen, Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die die Knochenmineraldichte verringern, z.B. krampflösende Mittel oder Kortikoide, Osteoporose in der Familie, Fehlernährung).

Selten lässt die GnRH-Agonisten-Behandlung ein bisher unerkanntes gonadotropes Zelladenom der Hypophyse erkennbar werden. Bei diesen Patienten kann eine Hypophysenapoplexie auftreten, die durch plötzliche Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen und Ophthalmoplegie gekennzeichnet ist.

Bei Patienten, die sich einer Behandlung mit GnRH-Agonisten, wie z.B. Triptorelin, unterziehen, gibt es ein erhöhtes Risiko von z.T. schwerwiegenden Depressionen. Patienten sollten entsprechend informiert und bei Auftreten von Symptomen angemessen behandelt werden.

Es wurde über Stimmungsschwankungen berichtet. Patienten mit bekannten Depressionen sollten während der Behandlung engmaschig überwacht werden.

Kinder:

Das chronologische Alter zu Beginn der Therapie sollte bei Mädchen unter 9 Jahren, bei Jungen unter 10 Jahren liegen.

Bei Mädchen kann die anfängliche ovarielle Stimulation, gefolgt vom behandlungsbedingten Östrogenentzug, im ersten Monat zu leichten oder moderaten vaginalen Blutungen führen.

Nach Abschluss der Behandlung entwickeln sich die Pubertätsmerkmale. Daten zur zukünftigen Fertilität liegen nur begrenzt vor. Bei den meisten Mädchen beginnt die Menstruation im Durchschnitt ein Jahr nach Ende der Behandlung, sie ist in den meisten Fällen dann regelmäßig.

Die Knochenmineraldichte kann sich während der GnRH-Agonisten-Behandlung der Pubertas praecox verringern. Nach Behandlungsende wird die Knochenmasse nicht weiter reduziert, und die maximal erreichbare Knochenmasse in der späten Adoleszenz

DECAPEPTYL N 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

FERRING
ARZNEIMITTEL

scheint durch die Behandlung nicht betroffen zu sein.

Nach Beendigung der GnRH-Behandlung kann es zu einer Lösung der Femoralepiphyse kommen.

Der Grund dafür könnte eine Auflockerung der Epiphysenfuge aufgrund der geringen Estrogenkonzentrationen während der Behandlung mit GnRH-Agonisten sein. Die gesteigerte Wachstumsgeschwindigkeit nach Beendigung der Behandlung resultiert in einer Verringerung der Scherkräfte, die für die Epiphysenverschiebung verantwortlich sind.

Vor der Behandlung von Kindern mit progressiven Hirntumoren sollte eine sorgfältige Risiko/Nutzen-Evaluation erfolgen.

Pseudopubertas praecox (gonadale oder adrenale Tumore oder Hyperplasien) und gonadotropinunabhängige Pubertas praecox (Hodentoxikose, familiäre Leydigzellhyperplasie) sollten vorher ausgeschlossen sein.

Allergische und anaphylaktische Reaktionen wurden bei Erwachsenen und Kindern beobachtet. Diese beinhalten sowohl lokale Reaktionen an der Einstichstelle als auch systemische Symptome. Die Pathogenese (Krankheitsentstehung) konnte nicht geklärt werden. Die Berichtsquote war bei Kindern höher.

Idiopathische intrakranielle Hypertonie

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

Frauen:

DECAPEPTYL N sollte nur nach sorgfältiger Diagnose (z. B. Laparoskopie) verordnet werden.

Vor Aufnahme der Therapie muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Da die Menses während der Behandlung mit DECAPEPTYL N aussetzt, sollte die Patientin ihren Arzt informieren, falls die Menstruation weiterhin auftritt.

Verringerung der Knochenmineraldichte

Die GnRH-Agonisten-Behandlung verringert die Knochenmineraldichte wahrscheinlich um durchschnittlich 1 % pro Monat während einer sechsmonatigen Behandlungsphase. Eine Verringerung der Knochenmineraldichte um 10 % bedeutet ein zwei- bis dreifach höheres Frakturrisiko. Nach Behandlungsende ist der Knochenmineraldichteverlust im Allgemeinen innerhalb von 6–9 Monaten reversibel.

Derzeit verfügbare Daten zeigen, dass sich bei den meisten Frauen die Knochenmineraldichte nach Behandlungsende wieder normalisiert.

Es gibt keine speziellen Daten für Patientinnen mit bestehender Osteoporose oder

mit Osteoporose-Risikofaktoren (z. B. chronischer Alkoholmissbrauch, Raucherinnen, Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die die Knochenmineraldichte verringern, z. B. krampflösende Mittel oder Kortikoide, Osteoporose in der Familie, Fehlernährung, z. B. Anorexia nervosa). Da eine Verringerung der Knochenmineraldichte bei diesen Patientinnen besonders nachteilig ist, sollte bei der Therapie mit Triptorelin individuell und sehr sorgfältig abgewogen werden, ob der Nutzen die Risiken überwiegt. Zusätzliche Maßnahmen sollten erwogen werden, um der Verringerung der Knochenmineraldichte entgegenzuwirken.

Uterus myomatosus und Endometriose

Eine verlängerte Regelbutung während der Behandlung ist anormal (ausgenommen im ersten Monat), in diesen Fällen muss der Östrogen-Plasmaspiegel überprüft werden. Sollte dieser unter 50 pg/ml liegen, muss nach möglichen begleitenden organischen Läsionen gesucht werden. Nach Abbruch der Behandlung wird die ovarielle Funktion wiederhergestellt, d. h. die Regelblutung setzt ca. 7–12 Wochen nach der letzten Injektion wieder ein.

Während des ersten Monats der Behandlung sollten nicht-hormonelle Kontrazeptiva verwendet werden, da die initiale Gonadotropin-Sekretion eine Ovulation auslösen kann. Vier Wochen nach der letzten Injektion bis zum Wiederauftreten der Menses oder bis zur Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode sollten ebenfalls nicht-hormonelle Kontrazeptiva verwendet werden.

Bei Behandlung des Uterus myomatosus muss die Größe des Uterus und des Myoms regelmäßig bestimmt werden, z. B. mittels Ultraschall. Unverhältnismäßig schnelle Reduktion der Uterusgröße im Verhältnis zur Reduktion des Myoms hat in Einzelfällen zu Blutungen und Sepsis geführt.

Einige Fälle von Blutungen bei Patientinnen mit submukösen Fibroiden nach Behandlung mit einem GnRH-Analogen wurden berichtet. Im Regelfall setzte die Blutung 6–10 Wochen nach Behandlungsbeginn ein.

Männer:

Anfangs verursacht Triptorelin, ebenso wie andere GnRH-Analoga, einen vorübergehenden Anstieg des Serumtestosterons. Dies kann während der ersten Behandlungswochen vorübergehend zu einer Verstärkung der Krankheitssymptome des Prostatakarzinoms führen. Daher sollte für die Initialphase der Behandlung die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens in Betracht gezogen werden, um dem initialen Anstieg des Serumtestosterons und der Verstärkung der klinischen Symptome entgegenzuwirken.

Bei einer kleinen Anzahl Patienten kann es zu einer temporären Verschlechterung der Symptome der Prostataerkrankung („Tumor-Flare“) und zu einer Zunahme der Schmerzen (Metastasenschmerzen) kommen. Diese Patienten können symptomatisch behandelt werden.

Wie bei anderen GnRH-Agonisten wurden Einzelfälle von Rückenmarkskompression oder Harnwegsobstruktion berichtet. Bei

Rückenmarkskompression oder Nierenfunktionsschädigungen sollte die Standardbehandlung erfolgen und ggf. eine sofortige Orchiektomie (chirurgische Kastration) in Betracht gezogen werden. Während der ersten Behandlungswochen müssen die Patienten engmaschig überwacht werden, insbesondere solche mit vertebrale Metastasen, Risiko von Rückenmarkskompression oder mit Harnwegsobstruktion.

Nach der chirurgischen Kastration bewirkt Triptorelin kein weiteres Absinken des Serumtestosterons.

Langzeitandrogen-Deprivation entweder durch beidseitige Orchiektomie oder die Gabe eines GnRH-Analogs kann das Risiko einer Knochendichteverringering erhöhen und zu Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führen.

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für die QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor Beginn der Behandlung mit DECAPEPTYL N das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de pointes bewerten.

Weiterhin zeigen epidemiologische Daten, dass es zu Stoffwechselveränderungen (z. B. Glukoseintoleranz, Fettleber) oder kardiovaskulären Erkrankungen während der Androgendeprivation kommen kann. Prospektive Daten belegen jedoch keine Verbindung zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einem Anstieg der kardiovaskulär bedingten Mortalität. Patienten mit einem Risiko für Stoffwechsel- oder kardiovaskuläre Erkrankungen sollten vor der Behandlung sorgfältig untersucht und während der Behandlung überwacht werden.

Die Gabe von Triptorelin in therapeutischen Dosen führt zur Unterdrückung des Hypophysen-Gonaden-Systems. Nach Behandlungsende normalisiert sich die Funktion im Allgemeinen wieder. Während der Behandlung und nach Behandlungsende durchgeführte diagnostische Tests der Hypophysen-Gonaden-Funktion können daher irreführende Ergebnisse bringen.

DECAPEPTYL N enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Triptorelin in Kombination mit Arzneimitteln angewendet wird, die die hypophysäre Gonadotropinsekretion beeinflussen, sollte der Hormonstatus der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von DECAPEPTYL N mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder Arzneimitteln wie 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).

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln einschließlich histaminfreisetzender Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Vor der Behandlung sollte bei gebärfähigen Frauen eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Sehr begrenzte Daten einer Triptorelin-Anwendung in der Schwangerschaft zeigen kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen. Es gibt zu wenige Langzeit-Follow-up-Studien über die weitere Entwicklung. Studien an Tieren zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen bezüglich Schwangerschaft oder postnataler Entwicklung. Es gibt aber Anzeichen für eine Fetotoxizität und einen verzögerten Geburtsverlauf. Basierend auf den pharmakologischen Wirkungen, kann ein nachteiliger Einfluss auf die Schwangerschaft oder die Nachkommen nicht ausgeschlossen werden, und DECAPEPTYL N darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Gebärfähige Frauen sollten bis zum Einsetzen der Menses wirksame nicht-hormonelle Kontrazeptiva verwenden.

Es ist nicht bekannt, ob Triptorelin in die Muttermilch übergeht. Aufgrund des Potenzials unerwünschter Triptorelin-Wirkungen in gestillten Säuglingen sollte das Stillen vor Behandlungsbeginn und während der Anwendung unterbrochen werden.

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

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann jedoch beeinträchtigt sein, wenn der Patient unter Schwindel, Somnolenz und Sehstörungen leidet, die als Nebenwirkungen der Behandlung oder aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Von Patienten berichtete Nebenwirkungen von Triptorelin während klinischer Studien und Anwendungsbeobachtungen sind nachfolgend beschrieben. Als Folge eines abgesenkten Testosteron- oder Östrogenspiegels treten sehr häufig Nebenwirkungen auf, wovon Hitzewallungen die am häufigsten berichtete Nebenwirkung sind (30 % bei Männern und 75–100 % bei Frauen). Zusätzlich können Potenz- und Libidoverlust bei 30–40 % der männlichen Patienten auftreten. Bei mehr als 10 % der weiblichen Patienten treten Blutungen/Schmierblutungen, vermehrtes Schwitzen, trockene Vagina, Schmerzen beim Koitus, Libidoverlust und Stimmungsschwankungen auf.

Da es in der ersten Behandlungswoche in der Regel zu einem Anstieg des Testosteronspiegels kommt, kann dies zu einer vorübergehenden Verstärkung von Krankheitssymptomen führen (z. B. Harnwegsobstruktion, Knochenschmerzen durch Metastasen, Rückenmarkskompression, Muskelschwäche und Lymphödemen in den Beinen). In einigen Fällen wurde über Harnwegsobstruktion mit eingeschränkter Nierenfunktion und neurologische Ausfälle mit Asthenie und Paraesthesie in den Beinen berichtet.

Allgemeine Verträglichkeit bei Männern (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Wie bei der Behandlung mit anderen GnRH-Agonisten oder nach chirurgischer Kastration werden die häufigsten Nebenwirkungen durch die pharmakologische Wirkung von Triptorelin verursacht: Initialer Anstieg des Testosteronspiegels mit nachfolgender fast kompletter Testosteron-Suppression. Dies führt zu Hitzewallungen (50 %), erektiler Dysfunktion und verringerter Libido.

Es wurden folgende Nebenwirkungen, die als möglicherweise mit der Triptorelin-Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, berichtet. Die meisten dieser Nebenwirkungen werden mit der biochemischen oder chirurgischen Kastration in Verbindung gebracht.

Siehe Tabelle

Innerhalb der ersten Woche nach der initialen Injektion der Mikrokapseln verursacht Triptorelin einen vorübergehenden Anstieg des Testosteronspiegels. Aufgrund des ini-

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100)	Inzidenz unbekannt
Männer				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitlosigkeit	Gesteigerter Appetit, Gicht, Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	Verringerte Libido	Stimmungsänderungen, depressive Stimmungen, Depressionen, Schlafstörungen		Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Antriebslosigkeit, Euphorie, Ängstlichkeit, Libidoverlust
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen		Schwindel, Parästhesie, Erinnerungslücken, Dysgeusie, Somnolenz, Dysstasie
Augenerkrankungen				Anormales Augenempfinden, Sehstörungen, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Tinnitus, Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen		Embolie, Hypertonie	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Verstärktes Asthma	Dyspnoe, Orthopnoe, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Magenschmerzen, Mundtrockenheit	Bauchschmerzen, Verstopfung, Diarrhoe, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Flatulenz, Gastralgie

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100)	Inzidenz unbekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hyperhidrose	Hypotrichose, Alopezie	Akne, Pruritus, Ausschlag, Bläschen, Angioödem, Urtikaria, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenschmerzen	Myalgie, Arthralgie		Rückenschmerzen, Skelettmuskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Gelenksteifheit, Gelenkschwellung, Skelettmuskelseifheit, Osteoarthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	Erektile Dysfunktion	Gynäkomastie	Hodenatrophie	Brustschmerzen, Hodenschmerzen, Ejakulationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Reaktionen an der Einstichstelle, Reizbarkeit		Asthenie, Erytheme an der Injektionsstelle, Entzündungen an der Injektionsstelle, Ödem, Schmerz, Schüttelfrost, Brustschmerzen, Grippe-ähnliche Symptome, Pyrexie, Unwohlsein
Untersuchungen			Blutlaktat-Dehydrogenase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	Blutkreatinin erhöht, Blutdruck erhöht, Blutharnstoff erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Körpertemperatur erhöht, QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)

tialen Anstiegs des Testosteronspiegels kann bei einigen Patienten (≤ 5 %) eine Verstärkung der Symptome der Prostataerkrankung („Tumor-Flare“) auftreten. Dies zeigt sich gewöhnlich durch einen Anstieg der urinären Symptome (< 2 %) und Metastasenschmerzen (5 %), die symptomatisch behandelt werden können. Diese Symptome sind vorübergehend und verschwinden gewöhnlich innerhalb einer oder zweier Wochen.

Es sind Einzelfälle einer Verstärkung einiger Symptome der Grunderkrankung aufgetreten, Harnwegsobstruktion oder Rückenmarkskompression aufgrund von Metastasen. Daher sollten Patienten mit metastatischen vertebrealen Läsionen und/oder mit

Obstruktion des oberen oder unteren Harntrakts während der ersten Behandlungswochen engmaschig überwacht werden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Die Anwendung von GnRH-Agonisten zur Behandlung des Prostatakarzinoms kann mit erhöhtem Knochenverlust einhergehen und zu Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führen.

Allgemeine Toleranz bei Frauen (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Als Folge des gesunkenen Östrogenspiegels wurden folgende Nebenwirkungen am häufigsten (erwartet bei ≥ 10 % der Frauen)

genannt: Kopfschmerzen, verringerte Libido, Schlafstörungen, Stimmungsänderungen, Dyspareunie, Dysmenorrhoe, Genitalblutungen, Ovariales Hyperstimulationssyndrom, ovarielle Hypertrophie, Beckenschmerzen, Bauchschmerzen, vulvovaginale Trockenheit, Hyperhidrose, Hitzewallungen und Asthenie.

Es wurden folgende Nebenwirkungen, die als möglicherweise mit der Triptorelin-Behandlung in Zusammenhang stehend eingestuft wurden, berichtet. Die meisten dieser Nebenwirkungen werden mit der biochemischen oder chirurgischen Kastration in Verbindung gebracht.

Siehe Tabelle unten

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100)	Inzidenz unbekannt
Frauen				
Erkrankungen des Immunsystems		Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktionen	
Psychiatrische Erkrankungen	Verringerte Libido, Stimmungsänderungen, Schlafstörungen	Depressive Stimmungen, Depressionen,		Konfusion, Ängstlichkeit,
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Parästhesie	Schwindel
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen			

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100)	Inzidenz unbekannt
Frauen				
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Übelkeit		Bauchbeschwerden, Durchfall, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose			Pruritus, Ausschlag, Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Knochenschmerzen	Myalgie, Arthralgie	Rückenschmerzen	Knochenkrankungen(*), Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust	Vaginalblutungen, vulvovaginale Trockenheit, Dyspareunie, Dysmenorrhoe, Ovarielles Hyperstimulationssyndrom, ovarielle Hypertrophie, Beckenschmerzen			Brustschmerzen, Menorrhagie, Metrorrhagie, Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reizbarkeit		Erytheme an der Injektionsstelle, Entzündungen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Unwohlsein
Untersuchungen			Blutlaktat-Dehydrogenase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, erhöhte Cholesterolspiegel	Blutdruck erhöht, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme,

(*) Es kann ein leichter trabekulärer Knochenverlust auftreten, der im Allgemeinen innerhalb von 6–9 Monaten nach Ende der Behandlung reversibel ist (siehe Abschnitt 4.4).

Zu Behandlungsbeginn können sich die Symptome der Endometriose wie Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe während des initialen, vorübergehenden Anstiegs des Östrodiolplasmaspiegels verstärken (sehr häufig: ≥ 10 %). Diese Symptome sind vorübergehend und verschwinden gewöhnlich innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Behandlungsbeginn.

Genitalblutungen einschließlich Menorrhagie, Metrorrhagie können in dem Monat nach der ersten Injektion auftreten. Ovarielle Hypertrophie, Becken- bzw. Bauchschmerzen können auftreten.

Allgemeine Toleranz bei Kindern (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

Siehe Tabelle auf Seite 6

Unter der LH-RH-Behandlung wurden Fälle von Vergrößerung bereits vorher vorhandener Hypophysenadenome bekannt, dies wurde jedoch nicht unter Triptorelin-Behandlung beobachtet.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Überdosierung mit Triptorelin können keine Schlüsse über mögliche Nebenwirkungen gezogen werden. In Anbetracht der Verpackung und der Darreichungsform sind Überdosierungen unwahrscheinlich.

Bei Überdosierung sollten die Symptome behandelt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadorelinanalog
ATC Code: L02AE04

Triptorelin ist ein synthetisch hergestelltes Decapeptidanalogen des natürlichen Gonadotropin Releasing Hormons (GnRH). GnRH ist ein Decapeptid, das im Hypothalamus synthetisiert wird und die Biosynthese und Freisetzung der Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) aus der Hypophyse steuert. Triptorelin stimuliert die Hypophyse stärker zur LH- und FSH-Produktion als eine vergleichbare Dosis Gonadorelin, und die Wirkung hält länger an. Der Anstieg von LH und FSH führt zu Beginn zu einem Anstieg des Testosteronserumspiegels bei Männern bzw. des Östrogenersumspiegels bei Frauen. Eine längere Behandlung mit

einem GnRH-Agonisten bewirkt eine Erniedrigung der FSH- und LH-Sekretion und damit einen starken Abfall des Estradiolspiegels bei Frauen bzw. Testosteronspiegels bei Männern auf postmenopausale Werte bzw. Kastrationswerte, z.B. hypogonadotroper hypogonadaler Zustand. Bei Kindern mit Pubertas praecox erniedrigt sich der Estradiol- bzw. Testosteronserumspiegel auf präpubertäre Werte.

Plasma-DHEAS-Plasmaspiegel (Dihydroepiandrosteronsulfat) werden nicht beeinflusst.

Die Therapie führt zu einem verringerten Wachstum des testosteronabhängigen Prostatakarzinoms bei Männern bzw. zur Verkleinerung des östrogenabhängigen Uterus-Myoms und Reduzierung von Endometrioseherden bei Frauen. Bei Uterus myomatosis wird das maximale Behandlungsergebnis bei Frauen mit Anämie (Hämoglobin ≤ 8 g/dl) beobachtet. Bei Kindern führt die Behandlung einer Pubertas praecox mit Triptorelin zur Unterdrückung der Sekretion von Gonadotropinen, Estradiol und Testosteron auf präpubertäre Werte. Dies führt bei Pubertas-praecox-Patienten zum Stillstand oder sogar zum Rückgang der Pubertätsmerkmale und zur Zunahme des zu erwartenden Längenwachstums.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intramuskulärer Injektion von DECAPEPTYL N werden die Triptorelin-Plasmakonzentrationen durch den (langsamen) Abbau des Poly(glycolsäure-co-milchsäure)-Polymers bestimmt. Der intrinsische

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100)	Inzidenz unbekannt
Kinder				
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion	Hypersensitivitätsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsänderungen, Depressionen		Affektlabilität, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems				Kopfschmerzen, Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri) (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen				verschwommenes Sehen, Sehstörungen
Gefäßerkrankungen				Hitzewallungen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			Erbrechen, Übelkeit	Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Ausschlag, Angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Alopezie, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Epiphysiolyse(*), Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Vaginalblutungen, Vaginalausfluss	Genitalblutungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Erythem an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Unwohlsein, Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen				Blutdruck erhöht, Gewichtszunahme

(*) Einige Fälle von Lösung der Femoralepiphyse wurden unter der Behandlung mit Triptorelin berichtet.

Mechanismus bei dieser Applikationsart ermöglicht eine langsame Freisetzung von Triptorelin aus dem Polymer.

Nach intramuskulärer oder subkutaner Applikation einer Triptorelin Depot-Formulierung (Retardmikrokapseln) wird ein rascher Anstieg von Triptorelin im Plasma festgestellt, mit einem Maximum in den ersten Stunden. Danach sinkt die Triptorelinkonzentration deutlich innerhalb von 24 Stunden. An Tag 4 erreicht der Wert ein zweites Maximum, anschließend fällt er nach 44 Tagen biexponentiell unter die Nachweisgrenze. Nach subkutaner Injektion ist der Triptorelinanstieg mehr linear und die Konzentration etwas niedriger als nach der intramuskulären Injektion. Nach subkutaner Injektion dauert der Abfall der Triptorelinkonzentration länger, der Abfall unter die Nachweisgrenze wird erst nach 65 Tagen erreicht.

Eine Triptorelinanreicherung wurde bei einer Anwendungsdauer von 6 Monaten und einer Applikation alle 28 Tage bei beiden Applikationsarten nicht festgestellt. Der Triptorelin Spiegel fiel vor der nächsten intramuskulären oder subkutanen Applikation auf ca. 100 pg/ml (Mittelwert). Es wird angenommen, dass die nicht systemisch verfügbare Menge an Triptorelin an der Einstichstelle z. B. durch Makrophagen metabolisiert wird.

In der Hypophyse wird das systemisch verfügbare Triptorelin über N-terminale Spaltung durch die Pyroglutamylpeptidase und eine neutrale Endopeptidase inaktiviert. In der Leber und den Nieren wird Triptorelin zu biologisch inaktiven Peptiden und Aminosäuren abgebaut.

40 Minuten nach Ende einer Infusion von 100 µg Triptorelin (über 1 Stunde) sind bereits 3–14 % der zugeführten Dosis über die Nieren ausgeschieden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion scheint eine Anpassung und Individualisierung der Behandlung mit der Triptorelin Depot-Formulierung nicht notwendig, wenn man die untergeordnete Bedeutung der Ausscheidung über die Nieren und die große therapeutische Bandbreite von Triptorelin in Betracht zieht.

Bioverfügbarkeit:

Männer:

Die systemische Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs Triptorelin aus dem intramuskulären Depot in den ersten 13 Tagen beträgt 38,3 %. Die weitere Freisetzung ist linear mit 0,92 % der Tagesdosis (im Mittel). Die Bioverfügbarkeit bei der subkutanen Applikation beträgt 69 % der bei intramuskulärer Applikation verfügbaren Dosis.

Frauen:

Nach 27 Tagen konnten im Mittel 35,7 % der applizierten Dosis nachgewiesen wer-

den; 25,5 % werden in den ersten 13 Tagen freigesetzt und danach im Mittel linear 0,73 % der Gesamtdosis pro Tag.

Allgemein:

Eine Berechnung der modellabhängigen kinetischen Parameter ($t_{1/2}$, K_{el} , etc.) ist nicht anwendbar aufgrund der stark verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Ratten wurde nach Langzeitbehandlung mit Triptorelin ein verstärktes Wachstum an Hypophysentumoren nachgewiesen. Diese Beobachtung wird beim Menschen nicht für relevant erachtet. Bei Mäusen ist dies nicht der Fall. Der Einfluss von Triptorelin auf Hypophysenanomalien bei Menschen ist unbekannt. Das Auftreten von Hypophysentumoren bei Nagetieren in Zusammenhang mit anderen LHRH-Analoga ist bekannt.

Es konnte gezeigt werden, dass Triptorelin embryo-/fetotoxisch wirkt und eine Verzögerung sowohl der embryonalen/fetalen Entwicklung als auch des Geburtsverlaufs hervorruft. Präklinische Daten auf Basis von Studien zur Toxizität nach wiederholter Anwendung und zur Genotoxizität ergaben keine Anzeichen eines speziellen Sicherheitsrisikos für Menschen. Einzelne intramuskuläre oder subkutane Injektionen von DECAPEPTYL N oder seines Suspensionsmittels riefen verzögert auftretende Fremd-

körperreaktionen an der Injektionsstelle hervor. Innerhalb von 8 Wochen nach intramuskulärer Injektion waren diese Spätreaktionen fast vollständig, nach subkutaner Injektion jedoch nur leicht zurückgegangen. Die lokale Toleranz von DECAPEPTYL N nach intravenöser Injektion war eingeschränkt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Eine Fertigspritze mit Pulver enthält: Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (1 : 1), Propylenglycoldicaprylocaprat.

Eine Spritze mit 1 ml Lösungsmittel zur Suspension enthält:

Dextran 70, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Vergleichsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Gebrauchsfertige Suspension: 3 Minuten.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Das Behältnis im Umkarton aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Fertigspritze

Suspensionsmittel: Fertigspritze

Fertigspritzen aus farblosem Borosilicatglas (Typ I) mit einem Verbindungsstück aus Polypropylen, einem schwarzem Chlorobutyl-Gummistopfen (Kolbenstopfen, Typ I) und einer Injektionsnadel.

Packungsgrößen:

OP mit 1 Fertigspritze mit Pulver und 1 Fertigspritze mit Lösungsmittel
OP mit 3 Fertigspritzen mit Pulver und 3 Fertigspritzen mit Lösungsmittel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Folgende Informationen sind für medizinische Fachkräfte bestimmt:

GEBRAUCHSANWEISUNG

Wichtige Informationen:

1. Lagern Sie DECAPEPTYL N in der Packung im Kühlschrank.
2. Stellen Sie sicher, dass DECAPEPTYL N innerhalb von 3 Minuten nach Herstellung der Suspension injiziert wird.

Übersicht der Bestandteile von DECAPEPTYL N:

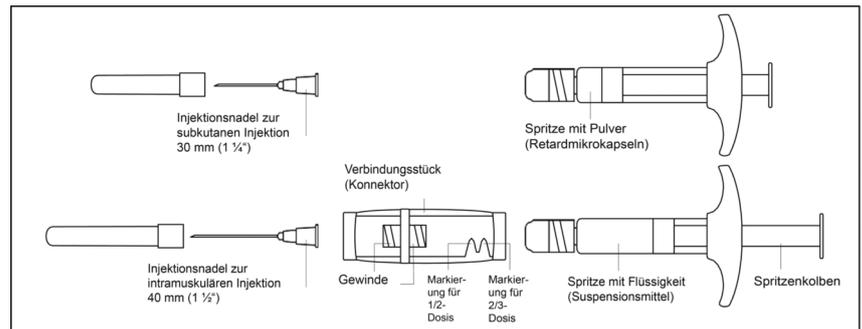
Siehe Abbildung 1

1. Vorbereitung:

Zur Sicherstellung der vorschriftsmäßigen Herstellung der Suspension müssen die folgenden Anweisungen streng befolgt werden:

Siehe Vorbereitung

Abbildung 1



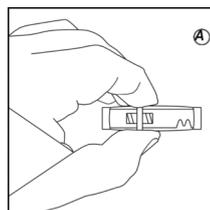
Vorbereitung:

A

- Nehmen Sie die Packung mit DECAPEPTYL N aus dem Kühlschrank.
- Öffnen Sie die Packung mit dem Konnektor, und nehmen Sie ihn heraus.



Stellen Sie sicher, dass Sie die Gewinde innerhalb des Konnektors nicht berühren.

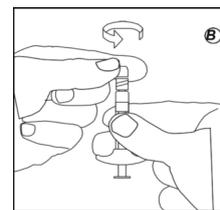


B

- Schrauben Sie die Verschlusskappe der Spritze mit Pulver ab. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, damit kein Pulver verschüttet wird.



Stellen Sie sicher, dass Sie den Spritzenkolben nicht drücken.

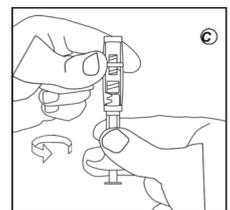


C

- Schrauben Sie die Spritze mit Pulver fest in eines der Gewinde des Konnektors.



Verbinden Sie immer zuerst die Spritze mit Pulver mit dem Konnektor, bevor Sie diesen mit der Spritze mit Flüssigkeit verbinden.

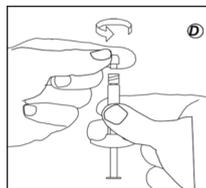


D

- Schrauben Sie die Verschlusskappe der Spritze mit Flüssigkeit ab. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, damit keine Flüssigkeit verschüttet wird



Stellen Sie sicher, dass Sie den Spritzenkolben nicht drücken.

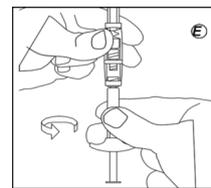


E

- Schrauben Sie die Spritze mit Flüssigkeit fest in das andere Gewinde des Konnektors.

FORTSETZUNG AUF DER RÜCKSEITE

BITTE WENDEN



2. Herstellung

Zum Mischen der Suspension:

- Spritzen Sie die Flüssigkeit vollständig in die Spritze mit Pulver.
- Bewegen Sie die Suspension langsam so lange zwischen den beiden Spritzen hin und her, bis sie homogen milchig-weiß bis leicht gelblich ist. Halten Sie die Spritzen gerade; biegen Sie sie nicht.

Siehe Herstellung auf Seite 8

3. Injektion:

- Schrauben Sie die Spritze mit der gebrauchsfertigen Suspension vom Konnektor ab.
- Schrauben Sie die Injektionsnadel auf die Spritze.
- Injizieren Sie die Suspension innerhalb von 3 Minuten.



DECAPEPTYL N ist für die einmalige Anwendung vorgesehen. Reste müssen entsorgt werden.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Ferring GmbH
 Wittland 11
 D-24109 Kiel

Mitvertrieb:

Ferring Arzneimittel GmbH
 Fabrikstraße 7
 D-24103 Kiel
 Tel: 0431 – 5852-0
 Fax: 0431 – 5852-74

8. Zulassungsnummer

51973.00.00

9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Oktober 2001/19. Dezember 2006

10. Stand der Information

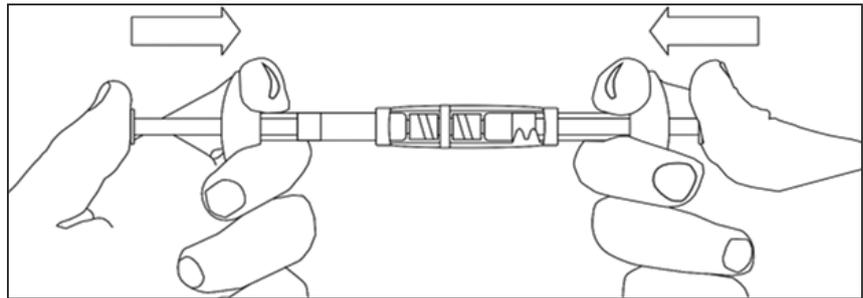
März 2023

11. Verschreibungsstatus/ Apotheckenpflicht

Verschreibungspflichtig

Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an folgende E-Mail Adresse:
 info-service@ferring.de

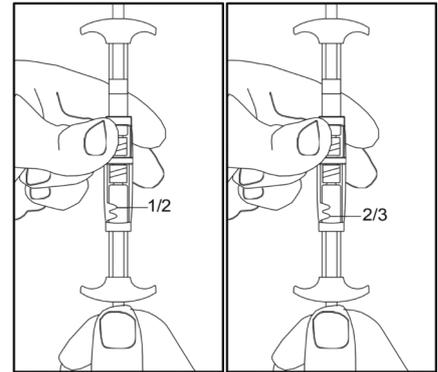
Herstellung



1/2- oder 2/3-Dosis für Kinder:

Verwenden Sie die Markierungen auf dem Konnektor, um eine 1/2-Dosis oder eine 2/3-Dosis abzumessen:

- Stellen Sie sicher, dass sich die Suspension in der Spritze befindet, die auf der Seite **ohne** Markierungen mit dem Konnektor verbunden ist.
- Bringen Sie die Spritzen in eine senkrechte Position, wobei sich die Spritze mit der Suspension oben befindet.
- Warten Sie einige Sekunden, bis der Schaum sich abgesetzt hat.
- Ziehen Sie den Spritzenkolben der leeren Spritze langsam nach unten, bis die Suspension die Markierung für die 1/2-Dosis oder für die 2/3-Dosis erreicht.



1/2-Dosis

2/3-Dosis

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt