Decapeptyl Depot-Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel in Einmalspritzen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Einmalspritze mit Trockensubstanz (172 mg Mikrokapseln) enthält:
4,12 mg Triptorelinacetat entsprechend 3,75 mg Triptorelin (D-Trp^{6}-LHRH).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Einmalspritze mit Suspensionsmittel enthält als sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
8,11 mg Natriumchlorid, 1,62 mg Natriumhydrogenphosphat und 0,007 ml Natriumhydroxidlösung
Nach der Zubereitung enthält das Arzneimittel 3,69 mg/ml Natrium, entsprechend 0,160 mmol/ml.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel in Einmalspritzen

Aussehen:

Vor der Zubereitung: Weißes bis hellgelbes Pulver und eine klare, farblose Flüssigkeit.
Nach der Zubereitung: Homogene, milchweiße bis hellgelbe Suspension.
pH-Wert: 5,5 – 7,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Decapeptyl Depot wird angewendet bei Kindern und Erwachsenen.

Kinder:

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

Frauen:

– Uterine Myome und Hysterektomie:
  Bei symptomatischem Uterus myomatosus, wenn eine Unterdrückung der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist, als präoperative Maßnahme zur Volumenreduktion einzelner Myome bei vorgesehener Myomenukleation oder Hysterektomie.
– Endometriose:
  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 und Art der Anwendung

Dosierung

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.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären und subkutanen 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.
Nur zur einmaligen Entnahme.
Die Suspension muss sofort nach der Zubereitung injiziert werden.
Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.

Kinder:

Die Dosierung bei Behandlungsbeginn ist abhängig vom Körpergewicht. Eine Injektion Triptorelin sollte am 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, bis zu 6 Monate 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.
Nach einmaliger Applikation ist bei erfolgter Suppression des Testosterons in der Regel mit einem Wiederansteigen des Testosterons über den Kastrationsspiegel hinaus nicht vor dem 40. Tag zu rechnen.
Hinweis für spezifische Patientengruppen:
– Eine Anpassung der Dosis für ältere Patienten (ab 65 Jahren) 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 Depot 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 Knochendichte sollte die Behandlungsdauer 6 Monate nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4.). Wiederholungsbehandlungen sollten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Dazu gehört die Bestimmung der Knochendichte vor Beginn einer eventuellen Wiederholungstherapie.
Prostatakarzinom
Die Behandlung mit Decapeptyl Depot ist in der Regel eine Langzeittherapie.

4.3 Gegenanzeigen

Allgemein:
Überempfindlichkeit gegen Triptorelin, Poly(glycolsäure-co-milchsäure), Dextran oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Überempfindlichkeit gegen Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) oder ein anderes GnRH-Analogon.
Eine intraarterielle oder intravenöse Injektion ist unbedingt zu vermeiden.
Männer:
Nachgewiesene Hormonunabhängigkeit des Prostatakarzinoms.
Frauen:
Schwangerschaft, Stillzeit und nicht abgeklärte vaginale Blutungen.

4.4 Besondere 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 Corticoide, 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 Ophtalmoplegie gekennzeichnet ist.
Bei Patienten, die mit GnRH-Agonisten (Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten), wie Triptorelin, behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für Depressionen (, die schwerwiegend sein können). Die Patienten sind über dieses Risiko aufzuklären, und im Falle auftretender Symptomatik entsprechend zu behandeln. 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.

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 Vaginalblutungen 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 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 Östrogenkonzentrationen 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 Leydigzell-Hyperplasie) sollten vorher ausgeschlossen sein.
Frauen:
Decapeptyl Depot 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 Depot 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 Corticoide, 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 Regelblutung während der Behandlung ist anormal (ausgenommen im ersten Monat), in diesen Fällen muss der Östrogen-Plasmaspiegel überprüft werden. Sollte dieser unter 50 Pikogramm/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-Analogon 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 den initialen Anstieg des Serumtestosterons und die Verstärkung der klinischen Symptome zu unterdrücken.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 vertebralen 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-Analogons kann das Risiko einer Knochendichteverringerung erhöhen und zu Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko führen.
Androgendeprivation 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 Depot das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich das Potenzials für Torsade de pointes bewerten.
Weiterhin zeigen epidemiologische Daten, dass es zu Stoffwechselveränderungen (z.B. Glukoseintoleranz) 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.
Die Anwendung des Arzneimittels Decapeptyl Depot kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

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 Depot 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 zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln einschließlich histaminfreisetzender Substanzen kann nicht ausgeschlossen werden.
Während der Decapeptyl Depot-Therapie sind keine östrogenhaltigen Präparate einzunehmen.

4.6 Fertilität, 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 Depot darf daher 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 Potentials 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 können 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 Parästhesie 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.

MedDRA Organklasse	***Sehr häufig (≥1/10)***	***Häufig (≥1/100, <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)***	***Inzidenz unbekannt***
		Männer		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	-	-	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Immunsystems	-	Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktionen	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	-	Appetitlosigkeit	Gesteigerter Appetit, Gicht, Diabetes mellitus
Psychiatrische Erkrankungen	Verringerte Libido	Stimmungsschwankungen, Depression (*), Schlafstörungen	Stimmungsschwankungen, Depression (**)	Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Antriebslosigkeit, Euphorie, Ängstlichkeit, Libido-verlust
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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	-	Hyperhidrose	Hypotrichose, Alopezie	Akne, Pruritus, Ausschlag, Bläschen, Angioödem, Urtikaria, Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen	Myalgie, Arthralgie	-	Rückenschmerzen, Skelettmuskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Gelenksteifheit, Gelenkschwellung, Skelettmuskelsteifheit, Osteoarthritis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Dysurie	-	-	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	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)

(*) bei Langzeitanwendung
(**) bei kurzfristiger Anwendung
Innerhalb der ersten Woche nach der initialen Injektion der Mikrokapseln verursacht Triptorelin einen vorübergehenden Anstieg des Testosteronspiegels. Aufgrund des initialen 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 vertebralen 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, ovarielles 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.

MedDRA Organklasse	***Sehr häufig (≥1/10)***	***Häufig (≥1/100, <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)***	***Inzidenz unbekannt***
		Frauen		
Erkrankungen des Immunsystems	-	Hypersensitivität	Anaphylaktische Reaktionen	-
Psychiatrische Erkrankungen	Verringerte Libido, Schlafstörungen	Stimmungsschwankungen, Depression (*)	Stimmungsschwankungen, Depression (**)	Konfusion, Ängstlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	-	Parästhesie	Schwindel
Augenerkrankungen	-	-	Sehstörungen	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	-	Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	-	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Übelkeit	-	Bauchbeschwerden, Durchfall, Erbrechen Bauch, Flatulenz, Gastralgie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose	-	-	Pruritus, Ausschlag, Angioödem, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Knochenschmerzen	Myalgie, Arthralgie	Rückenschmerzen	Knochenerkrankungen (***), Muskelkrämpfe, Muskelschwäche
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginalblutungen, vulvovaginale Trockenheit, Dyspareunie, Dysmenorrhoe, ovarielles Hyperstimulationssyndrom, ovarielle	-	-	Brustschmerzen, Menorrhagie, Metrorrhagie, Amenorrhoe

	Hypertrophie, Beckenschmerzen			
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-Glutamyl-transferase erhöht, Aspartat-Amino-transferase erhöht, Alanin-Aminotrans-ferase erhöht, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	Blutdruck erhöht, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

(*) bei Langzeitanwendung
(**) bei kurzfristiger Anwendung
(***) 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 Östroadiolplasmaspiegels 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.

MedDRA Organklasse	***Sehr häufig (≥1/10)***	***Häufig (≥1/100, <1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)***	***Inzidenz unbekannt***
		Kinder		
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	Anaphylaktische Reaktionen	Hypersensitivitätsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	-	Stimmungsschwankungen, Depression (*)	Stimmungsschwankungen, Depression (**)	Affektlabilität, Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	-	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	-	-	-	Verschwommenes Sehen, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	-	Tinnitus, Schwindelgefühl
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 Knochenerkrankungen	-	-	-	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

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

Unter der LHRH-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 beim
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
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: Hormone und verwandte Substanzen, Analoga des Gonadotropin-Releasing-Hormons.
ATC-Code: L02AE04

Triptorelin ist ein synthetisch hergestelltes Decapeptidanalogon 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 Östrogenserumspiegels 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 (Dihydroepiandrostendionsulfat) 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 myomatosus wird das maximale Behandlungsergebnis bei Frauen mit Anämie (Hämoglobin $\leq$ 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 Depot werden die Triptorelin-Plasmakonzentrationen durch den (langsamen) Abbau des Poly-(glycolsäure, milchsäure)-Polymers bestimmt. Der intrinsische 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 Triptorelinspiegel fiel vor der nächsten intramuskulären oder subkutanen Applikation auf ca. 100 Pikogramm/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 Mikrogramm 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 werden; 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 (t½, Kel, 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-/ foetotoxisch wirkt und eine Verzögerung sowohl der embryonalen/foetalen 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 Depot oder seines Suspensionsmittels riefen verzögert auftretende Fremdkörperreaktionen 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 Depot nach intravenöser Injektion war eingeschränkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trockensubstanz (Mikrokapseln):

Poly(glycolsäure, -milchsäure) 1:1
Propylenglycoldicaptylocaprat
1 Einmalspritze mit 1 ml Suspensionsmittel enthält:
Polysorbat 80
Dextran 70
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat
Natriumhydroxidlösung zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Gebrauchsfertige Suspension: 3 Minuten.
Die gebrauchsfertige Suspension ist nach der vorschriftsmäßigen Herstellung sofort zu applizieren.
Zur einmaligen Anwendung. Restmengen verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° – 8° C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1, 3 Einmalspritze(n) aus Glas (Typ I) mit Verschlussstopfen aus Gummi mit (je) 172 mg Retardmikrokapseln;
1, 3 Einmalspritze(n) aus Glas (Typ I) mit Verschlussstopfen aus Gummi mit (je) 1 ml Suspensionsmittel;
Eine spezielle Entsorgung ist nicht erforderlich - die leeren Glas-Einmalspritzen können nach der Injektion in den Glascontainer entsorgt werden.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Decapeptyl Depot ist für die einmalige Anwendung vorgesehen. Reste müssen entsorgt werden.
Bitte die Anweisungen sorgfältig durchlesen. Eine unsachgemäße Zubereitung kann zu einer Zusammenballung der Mikrokapseln und damit zum Verstopfen der Injektionsnadeln führen.
Decapeptyl Depot soll bis unmittelbar vor dem Mischen und Verabreichen im Kühlschrank belassen werden.
Bei Auftreten einer Verfärbung der Retardmikrokapseln und/ oder Trübung des vor der Suspendierung klaren Suspensionsmittels darf Decapeptyl Depot nicht mehr verwendet werden.
Die Packung enthält
1. Einmalspritze mit Mikrokapseln,
2. Einmalspritze mit Suspensionsmittel,
3. Verbindungsstück
4. sterile Einmal-Injektionsnadeln zur s.c.- bzw. i.m.-Applikation.

Anleitung zur Herstellung der Decapeptyl Depot Suspension durch den Arzt

Da die vorschriftsmäßige Herstellung der Suspension unabdingbare Voraussetzung für den Therapieerfolg ist, müssen folgende Hinweise streng beachtet werden.

1. Vorbereitung:
- Die Packung Decapeptyl Depot aus dem Kühlschrank nehmen.
- Die Verschlusskappe von der Fertigspritze mit dem Pulver abziehen. Spritze aufrecht halten, um ein Verschütten zu vermeiden.
- Die Packung mit dem Verbindungsstück öffnen, ohne das Verbindungsstück zu entnehmen.
- Die Spritze mit dem Pulver auf das in der Verpackung befindliche Verbindungsstück (Konnektor) aufschrauben und entnehmen.
- Am freien Ende des Verbindungsstückes die Spritze mit dem Suspensionsmittel festschrauben und auf festen Halt achten (Abb.1

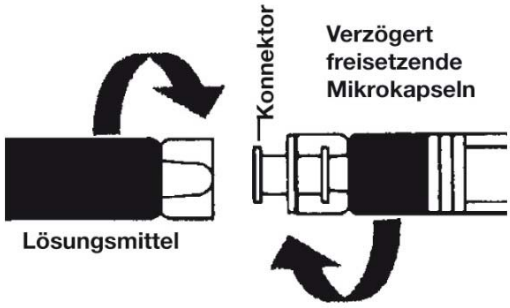

Abb. 1

2. Herstellen der gebrauchsfertigen Suspension:

– Das Lösungsmittel aus der einen Spritze in die Spritze mit dem Pulver drücken) und die Mischung anschließend wieder zurückdrücken.
– Die Mischung muss so lange zwischen den beiden Spritzen sorgfältig hin und her bewegt werden, bis eine homogene, milchige Suspension entstanden ist (Abb. 2) (ca. 5-mal). Dabei kann sich möglicherweise Schaum bilden. Der Schaum muss vor der Injektion gelöst oder aus der Spritze entfernt werden!

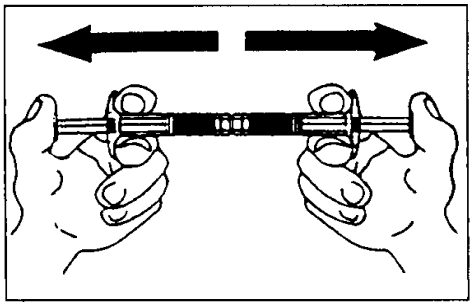
Abb. 2: ca. 5-mal mischen

3. Injektion:

– Das Verbindungsstück zusammen mit der leeren Spritze abnehmen.
– Die Injektionsnadel auf die Spritze mit der fertigen Suspension aufsetzen.
– Sofort subkutan oder tief intramuskulär injizieren.

7. Inhaber der Zulassung

Ferring Arzneimittel Ges.m.b.H.
1100 Wien

8. Zulassungsnummer

1–18914

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15. März 1990 / 8. Mai 2013

10. Stand der Information

November 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.