Salvacyl® 11,25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 11,25 mg Triptorelin (als Triptorelinembonat).
Nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel enthält die zubereitete Suspension 11,25 mg Triptorelin (als Triptorelinembonat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Pulver: Weißes bis hellgelbes Pulver.
Lösungsmittel: Klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiete

Salvacyl wird zur reversiblen Reduzierung des Testosterons bis auf das Kastrationsniveau angewendet, um den Sexualtrieb bei erwachsenen Männern mit schwerer sexueller Abnormität zu verringern.
Die Behandlung mit Salvacyl muss von einem Psychiater initiiert und kontrolliert werden. In Kombination mit der Behandlung soll eine Psychotherapie erfolgen, um das abnorme Sexualverhalten zu vermindern.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Salvacyl-Dosis beträgt 11,25 mg Triptorelin (1 Durchstechflasche), die alle 12 Wochen als intramuskuläre Einzelinjektion angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Salvacyl wurde bei Kindern nicht untersucht. Salvacyl ist für die Anwendung bei Neugeborenen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen nicht indiziert.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vorsichtsmaßnahmen, die zu treffen sind, bevor das Produkt aufbereitet und verabreicht wird

Da Salvacyl eine Suspension aus einem Mikrogranulat ist, muss eine versehentliche intravaskuläre Injektion unbedingt vermieden werden.
Salvacyl muss unter fachmedizinischer Überwachung angewendet werden (Krankenschwester oder Arzt).
Der therapeutische Nutzen ist regelmäßig, z. B. vor einer erneuten Injektion, zu überprüfen. Die Injektionsstelle ist regelmäßig zu wechseln.

4.3 Gegenanzeigen

- Patienten mit schwerwiegender Osteoporose
- Überempfindlichkeit gegen GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon), GnRH-Analoga oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Behandlung mit Salvacyl sollte auf individueller Basis erwogen und nur eingeleitet werden, wenn nach sorgfältiger Bewertung der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt.
Anfänglich verursacht Triptorelin eine vorübergehende Erhöhung des Serumtestosteronspiegels. Während der Anfangsphase der Behandlung ist der Patient eng vom behandelnden Psychiater zu überwachen, und die zusätzliche Gabe eines geeigneten Antiandrogens soll in Erwägung gezogen werden, um der initialen Erhöhung des Testosteronspiegels entgegenzuwirken und um den möglicherweise gesteigerten Sexualtrieb zu kontrollieren, falls dies angemessen erscheint.
Bei Unterbrechung der Behandlung besteht das Risiko der gesteigerten Empfindlichkeit auf das wiedereinsetzende Testosteron, welches zu einem stark gesteigerten Sexualtrieb führen kann. Aus diesem Grund soll vor Beendigung der Behandlung mit Salvacyl das Hinzufügen eines adäquaten Antiandrogens in Betracht gezogen werden.
Nach Erreichen des Kastrationsniveaus von Testosteron gegen Ende des ersten Monats bleibt dieses solange unverändert, wie die Patienten alle 12 Wochen ihre Injektion erhalten.
Die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung erfolgt hauptsächlich klinisch.
Eine klinische Beurteilung hat regelmäßig zu erfolgen, z. B. vor jeder dreimonatlichen Injektion von Triptorelin. Der Serumtestosteronspiegel kann gemessen werden, falls es an der Wirksamkeit der Behandlung Zweifel gibt; Compliance-bedingt oder aufgrund technischer Probleme bei der Injektion. Aufgrund der möglichen Entstehung von Hämatomen an der Injektionsstelle ist bei Patienten, die mit Antikoagulantien behandelt werden, Vorsicht geboten.
Die Anwendung von Triptorelin in therapeutischer Dosis bewirkt eine Unterdrückung des hypophysären gonadalen Systems. Die normale Funktion ist üblicherweise nach Beendigung der Behandlung wieder herge-

stellt. Während der Behandlung und nach Abbruch der Behandlung mit GnRH-Agonisten können durchgeführte diagnostische hypophysäre gonadale Funktionstests irreführend sein.
Langfristiger Androgenentzug, entweder durch bilaterale Orchiektomie oder Anwendung von GnRH-Analoga, ist mit einem erhöhten Risiko für Knochenschwund verbunden und kann zu Osteoporose und einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche führen. Vorläufige Daten lassen darauf schließen, dass ein Knochenmineralverlust verringert werden kann, wenn ein Bisphosphonat in Kombination mit GnRH-Agonisten verwendet wird. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit zusätzlichem Risiko für eine Osteoporose (z. B. bei chronischem Alkoholmissbrauch, Rauchern, Langzeittherapie mit Arzneimitteln, welche die Knochenmineraldichte vermindern, wie z. B. Antikonvulsiva oder Kortikoide, Vorkommen von Osteoporose in der Familie, Mangelernährung).
Die Knochenmineraldichte kann vor dem Behandlungsbeginn gemessen und regelmäßig während des Behandlungsverlaufs verfolgt werden.
Um behandlungsbedingtem Knochenverlust vorzubeugen, wird eine Änderung des Lebensstils empfohlen, einschließlich Beendigung des Rauchens, Mäßigung des Alkoholkonsums und regelmäßiges körperliches Belastungstraining. Auf eine angemessene diätetische Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr ist ebenfalls zu achten.
Die Behandlung mit GnRH-Analoga kann in seltenen Fällen ein noch nicht diagnostiziertes Hypophysenadenom der gonadotropen Zellen aufdecken. Bei diesen Patienten kann eine Hypophysenapoplexie auftreten, die durch plötzliche Kopfschmerzen, Erbrechen, Sehstörungen und Augenmuskellähmung charakterisiert ist.
Bei Patienten, die sich einer GnRH-Analoga-Therapie unterziehen, wurde über einen Anstieg der Lymphozyten berichtet. Diese sekundäre Lymphozytose steht wahrscheinlich mit der GnRH- induzierten Kastration in Verbindung und zeigt anscheinend, dass gonadale Hormone an der Thymusrückbildung beteiligt sind.
Bei Patienten, die mit GnRH-Agonisten wie Triptorelin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressionen (die schwerwiegend sein können). Die Patienten sind diesbezüglich zu informieren und bei Auftreten von Symptomen entsprechend zu behandeln.
Patienten mit bekannter Depression sind während der Therapie engmaschig zu kontrollieren.
Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.
Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder Risikofaktoren für QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5) soll der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Salvacyl das Nutzen-Risiko- Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.
Zusätzlich ergaben epidemiologische Daten, dass bei Patienten während der Androgenentzugstherapie Änderungen im Stoffwechsel (z. B. Glukoseintoleranz) oder ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auftreten können. Prospektive Daten konnten jedoch einen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit GnRH-Analoga und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität nicht bestätigen. Patienten, die ein erhöhtes Risiko für metabolische oder kardiovaskuläre Erkrankungen haben, sind vor Therapiebeginn sorgfältig zu untersuchen und während der Androgenentzugstherapie entsprechend zu kontrollieren.
Salvacyl enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. ist nahezu natriumfrei.
Die Anwendung des Arzneimittels Salvacyl kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Triptorelin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, welche die Sekretion von Gonadotropinen aus der Hypophyse beeinflussen, gegeben wird, ist Vorsicht geboten, und es wird empfohlen, den Hormonstatus des Patienten zu überwachen.
Da Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Salvacyl 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, Antipsychotika usw. sorgfältig zu evaluieren (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Salvacyl ist nicht indiziert zur Anwendung bei Frauen.
Tierexperimentelle Studien zeigten Auswirkungen auf die Reproduktionsparameter (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen 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 beim Patienten Schwindel, Somnolenz und Sehstörungen als mögliche Nebenwirkungen der Behandlung auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Wie auch bei der Therapie mit anderen GnRH-Agonisten oder nach chirurgischer Kastration gesehen, waren die Nebenwirkungen, die während der Triptorelin-Behandlung am häufigsten beobachtet wurden, auf die erwarteten pharmakologischen Effekte zurückzuführen: Zu diesen Nebenwirkungen zählten Hitzewallungen (beobachtet bei 50% aller Patienten) und erektile Dysfunktion (beobachtet bei 1-10% aller Patienten). Mit Ausnahme der Überempfindlichkeitsreaktionen (selten) und der Schmerzen an der Einstichstelle (< 5%) ist

von allen Nebenwirkungen bekannt, dass sie im Zusammenhang mit dem veränderten Testosteronspiegel stehen.
Die Langzeitbehandlung mit synthetischen GnRH-Analoga kann mit erhöhtem Knochenverlust einhergehen und zu Osteoporose sowie einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen führen.
Die folgenden Nebenwirkungen, von denen ein zumindest möglicher Zusammenhang mit der Triptorelin-Behandlung angenommen wird, wurden in klinischen Studien, in die Männer mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und gesunde männliche Probanden inkludiert waren, berichtet. Von den meisten dieser Wirkungen ist bekannt, dass sie in Zusammenhang mit einer biochemischen oder chirurgischen Kastration stehen.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Sehr häufig (≥ 1/10)***	***Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)***	***Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis <1/100)***	***Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)***	***Zusätzlich nach Markteinführung (Häufigkeit nicht bekannt)***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Purpura	
Herzerkrankungen					QT- Verlängerung* (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus	Vertigo	
Endokrine Erkrankungen				Diabetes mellitus	
Augenerkrankungen				abnormes Empfinden in den Augen, Sehstörung	Verschwommensehen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Abdominalschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen	aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit, Geschmacksveränderung, Blähungen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Müdigkeit, Erythem an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Ödeme	Lethargie, Schmerzen, Schüttelfrost, Somnolenz	Schmerzen im Brustkorb, Dysstasie, influenza- ähnliche Symptome, Fieber	Unwohlsein
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Nasopharyngitis	
Untersuchungen			erhöhte Alanin-Amino- transferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase,	erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte Körpertemperatur,	erhöhter Blutdruck

			erhöhtes Kreatinin im Blut, erhöhter Harnstoff im Blut, Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, Gicht, Appetitzunahme		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Rückenschmerzen	Schmerzen der Skelettmuskulatur, Schmerzen in den Extremitäten	Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Myalgie	Gelenkversteifung, Gelenkschwellung, Versteifung der Skelettmuskulatur, Osteoarthritis	Knochenschmerzen
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesien in den unteren Extremitäten	Schwindelanfälle, Kopfschmerzen	Parästhesien	Gedächtnis beeinträchtigt	
Psychiatrische Erkrankungen		Libidoverlust, Depression*, Stimmungsschwankungen*	Schlaflosigkeit, Reizbarkeit	Verwirrtheit, verminderte Aktivität, Euphorie	Angst
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		erektile Dysfunktion	Gynäkomastie, Brustschmerzen, Hodenatrophie, Hodenschmerzen	Ejakulationsstörung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Orthopnoe, Nasenbluten	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hyperhidrose		Akne, Alopezie, Pruritus, Hautrötung	Blasenausschlag	Angioödem, Urtikaria
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen		Hypertonie	Hypotonie	

* Diese Häufigkeit basiert auf Klasseneffekt-Häufigkeiten, die für alle GnRH-Agonisten zutreffen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Die Darreichungsform von Salvacyl und seine Anwendungsart machen eine versehentliche oder beabsichtigte Überdosierung unwahrscheinlich. Tierversuche deuten darauf hin, dass keine anderen Wirkungen, außer der beabsichtigten therapeutischen Wirkung, auf die Konzentration der Sexualhormone und das Fortpflanzungssystem bei höheren Dosen von Salvacyl auftreten. Wenn eine Überdosierung auftritt, ist diese symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga
ATC-Code: L02AE04

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Triptorelin, ein GnRH-Agonist, wirkt als potenter Hemmer der Gonadotropin-Ausschüttung, wenn es kontinuierlich und in therapeutischen Dosen verabreicht wird. Studien an Männern haben gezeigt, dass es nach Verabreichung von Triptorelin zu einem anfänglichen und vorübergehenden Anstieg des zirkulierenden Spiegels des luteinisierenden Hormons (LH), des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Testosterons kommt.
Dagegen führt die längerfristige und kontinuierliche Verabreichung von Triptorelin zu einer verminderten LH- und FSH-Ausschüttung und zur Unterdrückung der Steroidbiosynthese in den Hoden.
Rund 2 bis 4 Wochen nach Therapiebeginn kommt es zu einer Abnahme des Serumtestosteronspiegels in den Bereich, der normalerweise nach chirurgischer Kastration beobachtet wird. Dies führt zu einer Atrophie der akzessorischen Geschlechtsorgane. Diese Wirkungen sind im Allgemeinen bei Absetzen des Arzneimittels reversibel.
Testosteron spielt eine Hauptrolle bei der Steuerung der Sexualität, Aggression, Wahrnehmung, Emotion und Persönlichkeitsempfindung. Insbesondere ist es ein entscheidender Faktor bei sexuellem Verlangen, Fantasien und Verhalten. Es kontrolliert grundsätzlich die Häufigkeit, Dauer und Schwere spontaner Erektionen. Die Wirkung von Testosteron (und des abgebauten Metaboliten 5α-Dihydrotestosteron [DHT]) ist auf deren interzelluläre Aktivität an den Androgenrezeptoren zurückzuführen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Verabreichung von Salvacyl bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom als intramuskuläre Injektionen in drei 3-Monatszyklen (9 Monate) ergab bei 97,6% der Patienten die Erreichung des Kastrationsniveaus nach den ersten vier Wochen. Dies wurde bei 94,1% der Patienten vom 2. bis zum 9. Monat aufrechterhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer einzelnen intramuskulären Injektion von Salvacyl war t_{max} 2 (2-6) Stunden und C_{max} (0-85 Tage) war 37,1 (22,4-57,4) ng/ml. Triptorelin akkumulierte nicht während der 9-monatigen Behandlung.

Verteilung

Ergebnisse pharmakokinetischer Untersuchungen, die an gesunden Männern durchgeführt wurden, weisen darauf hin, dass nach intravenöser Bolusverabreichung Triptorelin entsprechend einem 3- Kompartiment-Modell verteilt und eliminiert wird und die entsprechenden Halbwertszeiten in der Größenordnung von 6 Minuten, 45 Minuten und 3 Stunden liegen.
Im Steady-state-Zustand beträgt das Verteilungsvolumen von Triptorelin bei gesunden Männern nach intravenöser Anwendung von 0,5 mg Triptorelinacetat rund 30 l.

Biotransformation

Triptorelin-Metaboliten sind beim Menschen nicht bestimmt worden.

Elimination

Triptorelin wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren ausgeschieden. Nach der intravenösen Anwendung von 0,5 mg Triptorelin bei gesunden männlichen Probanden wurden 42% der Dosis als unverändertes Triptorelin im Harn ausgeschieden. Bei diesen gesunden Probanden betrug die tatsächliche terminale Halbwertszeit von Triptorelin 2,8 Stunden und die Triptorelin- Gesamtclearance 212 ml/min.

Spezielle Patientengruppen

Die Triptorelin-Clearance sinkt bei verminderter Nieren- oder Leberfunktion. Nach intravenöser Anwendung von 0,5 mg Triptorelin an Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz (Cl_{creat} 40 ml/min) hatte Triptorelin eine Eliminationshalbwertszeit von 120 ml/min, bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Cl_{creat} 8,9 ml/min) von 88,6 ml/min und bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Leberfunktion (Cl_{creat} 89,9 ml/min) von 57,8 ml/min.
Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Salvacyl, wird bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leber- oder Nierenfunktion keine Dosisanpassung empfohlen.
Die Auswirkungen von Alter und ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Triptorelin wurden nicht systematisch untersucht.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Die Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Triptorelin ist nicht einfach zu bestimmen, da sie nicht-linear und von der Zeit abhängig ist. Nach primärer Verabreichung an zuvor unbehandelte Personen verursacht Triptorelin eine dosisabhängige Zunahme der Freisetzung von LH und FSH.
Bei Verabreichung als Depotformulierung stimuliert Triptorelin während der ersten Tage nach der Verabreichung die LH- und FSH-Sekretion sowie als Folge die Testosteronsekretion. Wie aus den Ergebnissen der verschiedenen Bioäquivalenzstudien hervorgeht, wird die maximale Testosteronzunahme nach etwa 4 Tagen mit einem entsprechenden maximalen Plasmaspiegel (C_{max}) erreicht, der unabhängig von der Freisetzungsrate des Triptorelins ist. Diese initiale Anregung bleibt trotz kontinuierlicher Triptorelin-Exposition nicht erhalten und wird von einer progressiven und äquivalenten Abnahme der Testosteronspiegel gefolgt. Auch in diesem Fall kann das Ausmaß der Triptorelin-Exposition merklich variieren, ohne dass die Gesamtwirkung auf den Testosteronspiegel beeinflusst wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Triptorelin auf nicht genitale Organe ist gering.
Die beobachteten Effekte resultierten hauptsächlich aus der Übersteigerung der pharmakologischen Wirkung von Triptorelin.
In Studien zur chronischen Toxizität bei klinisch relevanten Dosen führte Triptorelin zu makro- und mikroskopischen Veränderungen der Fortpflanzungsorgane bei männlichen Ratten, Hunden und Affen. Diese werden als Reaktion der Unterdrückung der Gonadenfunktion durch die pharmakologische Aktivität des Wirkstoffs angesehen. Die Veränderungen gingen während der Erholungsphase teilweise zurück. Nach subkutaner Verabreichung von 10 µg/kg an Ratten an den Tagen 6 bis 15 der Gestation hatte Triptorelin keine embryotoxische, teratogene oder sonstige Wirkung auf die Entwicklung der Nachkommen (F1-Generation) oder auf ihre Fortpflanzungsleistung. Bei 100 µg/kg wurden eine Verringerung der mütterlichen Gewichtszunahme und ein Ansteigen der Resorption beobachtet.
Triptorelin ist weder in vitro noch in vivo mutagen. Die Anwendung bei Mäusen zeigte keine onkogene Wirkung von Triptorelin bei einer Dosierung bis zu 6.000 µg/kg nach 18 Monaten Behandlung. Eine 23-monatige Kanzerogenitätsstudie bei Ratten zeigte ein fast 100%iges Auftreten gutartiger Hypophysentumoren bei jeder Dosisstufe, die zum frühzeitigen Tod führten. Das erhöhte Vorkommen von gutartigen Hypophysentumoren bei Ratten ist ein häufig vorkommender Effekt bei der Behandlung mit GnRH-Agonisten. Die klinische Relevanz ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:
Poly(glycolsäure-co-milchsäure)
Mannitol (Ph. Eur.)
Carmellose-Natrium
Polysorbat 80
Lösungsmittel:
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
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Zubereitung sofort zu verwenden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren, und der Anwender ist für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver in einer 6 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ I Glas mit grauem Brombutylstopfen und Schnappverschluss aus Aluminium und 2 ml Lösungsmittel in einer Ampulle aus farblosem Typ I Glas, und eine leere Polypropylen-Injektionsspritze und 2 Injektionsnadeln (eine mit Sicherheitssystem zur Injektion und eine ohne Sicherheitssystem zur Rekonstitution).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionssuspension muss mittels einer sterilen Arbeitsweise hergestellt werden, und es darf nur die Ampulle mit Lösungsmittel zur Injektion verwendet werden.
Die Anweisungen für die Herstellung, nachstehend und in der Gebrauchsinformation, sind genau zu beachten.
Das Lösungsmittel muss unter Benutzung der beigepackten Nadel (20 G, ohne Sicherheitssystem) in die beigepackte Spritze aufgezogen und in die Durchstechflasche, die das Pulver enthält, überführt werden. Zur Herstellung der Suspension muss die Durchstechflasche ***leicht*** hin und her geschwenkt werden, so lange bis eine homogene, milchige Suspension entsteht. Drehen Sie die Durchstechflasche nicht um.
Es ist wichtig zu überprüfen, dass sich kein nicht suspendiertes Pulver mehr in der Durchstechflasche befindet. Die erhaltene Suspension muss dann, ohne die Durchstechflasche umzudrehen, zurück in die Spritze aufgezogen werden. Die Nadel muss dann getauscht und die Injektionsnadel (20 G, mit Sicherheitssystem) zur Verabreichung des Produkts verwendet werden.
Da das Produkt eine Suspension darstellt, muss die Injektion unmittelbar nach der Zubereitung erfolgen, um ein Präzipitat (Ausfällung) zu verhindern.
Nur zum einmaligen Gebrauch. Nach der Verwendung sollte das Sicherheitssystem mit Hilfe einer Ein-Hand-Technik aktiviert werden. Die Sicherheitsschutzhülle wird entweder mit dem Finger nach vorne oder auf eine

flache Oberfläche gedrückt. In beiden Fällen ist eine schnelle und feste Bewegung erforderlich, bis ein deutliches Klicken zu hören ist. Es sollte visuell überprüft werden, ob die Nadel komplett verschlossen ist. Benutzte Nadeln, jede nicht verwendete Suspension oder andere Abfallstoffe müssen in Übereinstimmung mit lokalen Anforderungen verworfen werden.

7. Inhaber der Zulassung

Ipsen Pharma GmbH
D-76275 Ettlingen
Vertrieb:
Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH
D-96045 Bamberg

8. Zulassungsnummer

136649

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. November 2015

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.