

1. BEZEICHUNG DES ARZNEIMITTELS

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 Fertigspritze enthält 4,12 mg Triptorelinace-
tat (1:1), entsprechend 3,75 mg Triptorelin, zu
suspendieren in 1 ml beiliegendem Lö-
sungsmittel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung
einer Injektionssuspension (Retardformulie-
rung in Fertigspritze).

Aussehen:

Vor der Zubereitung: Weißes bis hellgelbes
Pulver und eine klare, farblose, wässrige
Flüssigkeit.

Nach der Zubereitung: Homogene milch-
weiße bis hellgelbe Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Bei assistierender Fertilitätstherapie zur Ver-
hütung vorzeitiger LH-Anstiege.

Bei symptomatischem Uterus myomatosus,
wenn eine Unterdrückung der ovariellen
Hormonbildung angezeigt ist, als präopera-
tive Maßnahme zur Verkleinerung einzelner
Myome bei vorgesehener Myomenukleation
oder Hysterektomie.

Symptomatische, laparoskopisch gesicher-
te Endometriose, wenn eine Unterdrückung
der ovariellen Hormonbildung angezeigt ist,
sofern die Erkrankung nicht primär einer
chirurgischen Therapie bedarf.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das Arzneimittel sollte nur unter der Aufsicht
eines entsprechenden Spezialisten verab-
reicht werden, der die erforderlichen Ein-
richtungen zur regelmäßigen Überwachung
des Ansprechens hat.

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

Die Suspension muss sofort nach der Zube-
reitung injiziert werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Alle 28 Tage wird der Inhalt einer Fertigsprit-
ze, 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 intra-
muskulär. Jede Injektion sollte an einer
anderen Injektionsstelle erfolgen.

Vor Behandlungsbeginn sind östrogenhaltige
Präparate (z.B. orale Kontrazeptiva) abzu-
setzen. Bei Uterus myomatosus und Endo-
metriose sollen im ersten Therapiemonat
nicht-hormonale Kontrazeptiva benutzt wer-
den.

Uterus myomatosus und Endometriose

Alle 4 Wochen wird der Inhalt einer Fertig-
spritze, entsprechend 3,75 mg Triptorelin,

injiziert. Die Behandlung muss in den ersten
5 Tagen des Zyklus begonnen werden.

Assistierende Fertilitätstherapie

Einmalige Verabreichung am 2./3. Zyklustag
(Follikelphase) oder am 22. Zyklustag (Lu-
tealphase).

**Hinweis für spezifische Patientengrup-
pen:**

- Eine Anpassung der Dosis für ältere
Patientinnen ist nicht notwendig.
- Die vorliegenden Daten zeigen, dass
eine Dosisreduktion oder eine Verlänge-
rung der Dosierungsintervalle bei Patien-
tinnen mit eingeschränkter Nierenfunk-
tion nicht notwendig ist.

Dauer der Anwendung**Uterus myomatosus und Endometriose**

Die Behandlungsdauer ist abhängig vom
anfänglichen Schweregrad der Endometri-
ose und der Entwicklung der klinischen Ma-
nifestation (funktional und anatomisch) und
von der Volumenentwicklung der uterinen
Myome, bestimmt durch Ultraschalluntersu-
chungen während der Behandlung. Norma-
lerweise tritt der maximale Therapieerfolg
nach 3–4 Injektionen ein.

Wegen der möglichen Wirkung auf die Kno-
chendichte sollte die Behandlungsdauer
6 Monate nicht überschreiten (siehe Ab-
schnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen
Triptorelin, Poly(glycolsäure-co-milch-
säure), Dextran oder einen der in Ab-
schnitt 6.1 genannten sonstigen Be-
standteile.
- Überempfindlichkeit gegen Gonadotro-
pin-Releasing-Hormone (GnRH) oder
ein anderes GnRH-Analogon.
- Schwangerschaft
- Stillzeit

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die GnRH-Agonisten-Behandlung kann
eine Verringerung der Knochenmineraldich-
te bewirken. Erste 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 Alkoholmiss-
brauch, Rauchen, Langzeitbehandlung mit
Arzneimitteln, die die Knochenmineraldichte
verringern, z.B. krampflösende Mittel oder
Kortikoide, Osteoporose in der Familie, Fehl-
ernährung).

Selten lässt die GnRH-Agonisten-Behand-
lung ein bisher unerkanntes gonadotropes
Zelladenom der Hypophyse erkennbar wer-
den. Bei diesen Patientinnen kann eine
Hypophysenapoplexie auftreten, die durch
plötzliche Kopfschmerzen, Erbrechen, Seh-
störungen und Ophthalmoplegie gekenn-
zeichnet ist.

Bei Patientinnen, die sich einer Behandlung
mit GnRH-Agonisten, wie z.B. Triptorelin,
unterziehen, gibt es ein erhöhtes Risiko
von z.T. schwerwiegenden Depressionen.
Patientinnen sollten entsprechend informiert

und bei Auftreten von Symptomen ange-
messenen behandelt werden.

Es wurde über Stimmungsschwankungen
berichtet. Patientinnen mit bekannten De-
pressionen sollten während der Behand-
lung engmaschig überwacht werden.

Allergische und anaphylaktische Reaktionen
wurden bei Erwachsenen und Kindern be-
obachtet. 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.

DECAPEPTYL Gyn sollte nur nach sorgfälti-
ger Diagnose (z.B. Laparoskopie) verordnet
werden.

Vor Aufnahme der Therapie muss eine
Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Da die Menses während der Behandlung
mit DECAPEPTYL Gyn 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 Knochenmineraldich-
te um 10% bedeutet ein zwei- bis dreifach
höheres Frakturrisiko. Nach Behandlungs-
ende ist der Knochenmineraldichteverlust im
Allgemeinen innerhalb von 6–9 Monaten
reversibel.

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

Es gibt keine speziellen Daten für Patientin-
nen mit bestehender Osteoporose oder mit
Osteoporose-Risikofaktoren (z.B. chroni-
scher Alkoholmissbrauch, Raucherinnen,
Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die
die Knochenmineraldichte verringern, z.B.
krampflösende Mittel oder Kortikoide, Os-
teoporose in der Familie, Fehlernährung, z.B.
Anorexia nervosa). Da eine Verringerung der
Knochenmineraldichte bei diesen Patientin-
nen besonders nachteilig ist, sollte bei der
Therapie mit Triptorelin individuell und sehr
sorgfältig abgewogen werden, ob der Nut-
zen die Risiken überwiegt. Zusätzliche Maß-
nahmen sollten erwogen werden, um der
Verringerung der Knochenmineraldichte ent-
gegenzuwirken.

Assistierende Fertilitätstherapie

Die assistierte Reproduktion ist assoziiert
mit einem erhöhten Risiko von Mehrlings-
schwangerschaften, Fehlgeburten, ekto-
pen Schwangerschaften und kongenitalen Miss-
bildungen. Diese Risiken bestehen auch bei
der Verwendung von DECAPEPTYL Gyn als
Zusatztherapie bei einer kontrollierten ova-
riellen Hyperstimulation. Die Verwendung
von DECAPEPTYL Gyn zur kontrollierten
ovariellen Hyperstimulation kann das Risiko
eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms
(OHSS) und von ovariellen Zysten erhöhen.

Die Anzahl reifender Follikel, die durch die
Anwendung von GnRH-Analoga und Gona-
dotropinen induziert wurden, kann bei weni-

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

FERRING
ARZNEIMITTEL

gen prädisponierten Patientinnen erheblich erhöht sein, insbesondere im Falle eines polyzystischen Ovarialsyndroms.

Wie bei anderen GnRH-Analoga gibt es Berichte über das Auftreten des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS), das mit der kombinierten Anwendung von Triptorelin und Gonadotropinen in Zusammenhang steht.

Ovarielles Hyperstimulations-Syndrom (OHSS):

OHSS ist ein Krankheitsbild, das sich von unkomplizierten Vergrößerungen der Ovarien unterscheidet. OHSS ist ein Syndrom, das sich mit ansteigenden Schweregraden manifestieren kann. Es umfasst deutliche Vergrößerungen der Ovarien, hohe Sexualhormonspiegel und Anstieg der vaskulären Permeabilität. Letzteres kann zu einer Flüssigkeitsansammlung in den peritonealen, pleuralen und selten in den perikardialen Hohlräumen führen.

Folgende Symptomatik kann bei schweren OHSS-Fällen beobachtet werden: Bauchschmerzen, aufgeblähtes Abdomen, starke Vergrößerung der Ovarien, Gewichtszunahme, Dyspnoe, Oligurie sowie gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Die klinische Untersuchung kann Hypovolämie, Hämokonzentration, Störungen des Elektrolythaushaltes, Aszites, Hämo-peritoneum, Pleuraergüsse, Hydrothorax, akute Atemnot und Thromboembolie zeigen. Übermäßige ovarielle Reaktion auf die Gonadotropin-Behandlung führt selten zu OHSS, sofern nicht hCG zur Ovulationsauslösung gegeben wird. Daher ist es bei ovarieller Hyperstimulation angebracht, kein hCG anzuwenden und die Patientin anzuweisen, für mindestens 4 Tage keinen Geschlechtsverkehr zu haben oder nicht-hormonelle Kontrazeptiva zu verwenden. OHSS kann schnell fortschreiten (zwischen 24 Stunden und mehreren Tagen) und sich zu einem schwerwiegenden Krankheitsbild entwickeln. Daher sollten Patientinnen für die Dauer von mindestens 2 Wochen nach der hCG-Gabe kontrolliert werden.

OHSS kann bei Eintreten einer Schwangerschaft schwerwiegender und langwieriger sein. Am häufigsten tritt OHSS auf, nachdem eine Hormonbehandlung beendet wurde, und erreicht den Höhepunkt ca. 7 bis 10 Tage nach der Behandlung. Normalerweise bildet sich OHSS spontan bei Eintritt der Menstruation wieder zurück.

Wenn ein schwerwiegendes OHSS auftritt, sollte die Gonadotropin-Behandlung, falls noch nicht geschehen, abgebrochen, die Patientin ins Krankenhaus eingewiesen und eine spezielle OHSS-Behandlung begonnen werden, beispielsweise mit Ruhen, intravenöser Gabe von Elektrolyten oder Kolloiden und Heparin.

Bei Patientinnen mit polyzystischem Ovarialsyndrom tritt OHSS häufiger auf. Das Risiko für OHSS kann bei der Verwendung von GnRH-Agonisten in Kombination mit Gonadotropinen höher sein als bei der alleinigen Verwendung von Gonadotropinen.

Ovarialzysten

Während der Initialphase der Behandlung mit einem GnRH-Agonisten können Ovarial-

zysten auftreten, die in der Regel asymptomatische Retentionszysten sind.

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 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-Analoga wurden berichtet. Im Regelfall setzte die Blutung 6–10 Wochen nach Behandlungsbeginn ein.

DECAPEPTYL Gyn 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 Patientin sorgfältig überwacht werden.

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

Aus theoretischen Überlegungen ist eine Interferenz von Calcium-Antagonisten mit dem Wirkungsmechanismus von GnRH und GnRH-Analoga vorstellbar. Erste Untersuchungsergebnisse mit der Depotform von Triptorelin über die Langzeitsupprimierbarkeit des Serumtestosterons bei gleichzeitiger Therapie mit Calcium-Antagonisten ergaben jedoch keinen Hinweis auf eine solche Wechselwirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Vor der Behandlung sollte bei gebärfähigen Frauen eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Gebärfähige Frauen sollten bis zum Einsetzen der Menses wirksame nicht-hormonelle Kontrazeptiva verwenden.

Die Anwendung von Triptorelin in der Schwangerschaft wird mit einem erhöhten theoretischen Risiko für eine Fehlgeburt und fetale Anomalien in Verbindung gebracht. 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 (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den pharmakologischen Wirkungen, kann ein nachteiliger Einfluss auf die Schwangerschaft oder die Nachkommen nicht ausgeschlossen werden, und DECAPEPTYL Gyn darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Bei der Anwendung von Triptorelin in der Fertilitätsbehandlung gibt es keine klinischen Hinweise auf einen Kausalzusammenhang zwischen Triptorelin und evtl. auftretenden Anomalien der Oozytenentwicklung, der Schwangerschaft oder des Schwangerschaftsausgangs.

Es ist nicht bekannt, ob Triptorelin in die Muttermilch übergeht. Da bei gestillten Kindern möglicherweise Nebenwirkungen durch Triptorelin auftreten können, sollte das Stillen vor 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 die Patientin unter Schwindel, Somnolenz und Sehstörungen leidet, die als Nebenwirkungen der Behandlung oder aufgrund der zugrundeliegenden Erkrankung auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Als Folge des gesunkenen Östrogenspiegels wurden folgende Nebenwirkungen am häufigsten (erwartet bei $\geq 10\%$ der Frauen) genannt: Kopfschmerzen, verringerte Libido, Schlafstörungen, Stimmungsänderungen, Dyspareunien, Dysmenorrhoe, Genitalblutungen, ovarielles Hyperstimulationssyndrom, ovarielle Hypertrophie, Beckenschmerzen, Bauchschmerzen, vulvovaginale Trockenheit, Hyperhidrose, Hitzewallungen und Asthenie.

Siehe Tabelle auf Seite 3

Bei der Fertilitätstherapie dauern die Symptome nur einige Tage an, da nachfolgend Gonadotropine verabreicht werden, die die unerwünschten Wirkungen wieder aufheben.

Die Fertilitätstherapie mit GnRH-Analoga kann zu ovarieller Hyperstimulation führen. Deshalb sollte das Follikelwachstum und die Lutealphase engmaschig durch Ultraschall kontrolliert werden. Außerdem ist über Mehrlingsschwangerschaften berichtet worden.

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 und < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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			
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 Brustdrüse	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, Asparat-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).

Während der Myombehandlung sollten Größe des Uterus und des Myoms regelmäßig gemessen werden, z.B. durch Ultraschall. Unverhältnismäßig schnelle Abnahme des Uterusvolumens im Vergleich zum Myom hat in Einzelfällen zu Blutungen und Sepsis geführt.

Zu Behandlungsbeginn können sich die Symptome der Endometriose wie Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe während des initialen, vorübergehenden Anstiegs des Östradiolplasma Spiegel-Anstiegs verstärken (sehr häufig: ≥ 100%). 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.

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: Gonadorelinanaloga
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 Östrogenerspiegels. Eine längere Behandlung mit einem GnRH-Agonisten bewirkt eine Erniedrigung der FSH- und LH-Sekretion und damit einen starken Abfall des Estradiolspiegels auf postmenopausale Werte, z.B. hypogonadotroper hypogonadaler Zustand.

Plasma-DHEAS-Plasma Spiegel (Dihydroepiandrosterondionsulfat) werden nicht beeinflusst.

Die Therapie führt zur Verkleinerung des östrogenabhängigen Uterus-Myoms und Reduzierung von Endometrioseherden. Bei Uterus myomatosis wird das beste Be-

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

FERRING
ARZNEIMITTEL

handlungsergebnis bei Frauen mit Anämie (Hämoglobin ≤ 8 g/dl) beobachtet.

Bei der assistierenden Fertilitätstherapie wird die Wirkung von Triptorelin genutzt, um die vorzeitige LH-Ausschüttung und nachfolgende Luteinisierung unreifer Follikel zu hemmen.

Das Suppressionsprofil für die Östradiolspiegel im Serum war das gleiche bei Frauen, die die Injektion in der Follikelphase erhalten hatten, und solchen, denen sie in der Lutealphase verabreicht worden war. Die Lutealphaseprobandinnen hatten ihre Menstruation 9 Tage nach der einmaligen Verabreichung und danach erst wieder nach etwa 85 Tagen, bei den Frauen in der Follikelphase setzte die Menstruation 81 Tage nach Injektion wieder ein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intramuskulärer Injektion von DECAPEPTYL Gyn werden die Triptorelin-Plasmakonzentrationen durch den (langsamen) Abbau des Poly(glycolsäure-co-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 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 Patientinnen 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:

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.

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 Gyn 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 Gyn nach intravenöser Injektion war eingeschränkt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

1 Fertigspritze 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

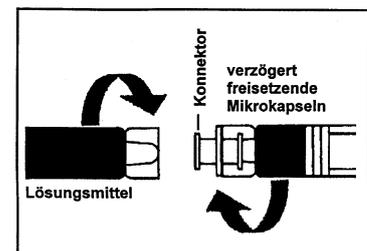
DECAPEPTYL Gyn ist für die einmalige Anwendung vorgesehen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

1. Vorbereitung:

Anweisung für den Arzt zur Herstellung der Suspension:

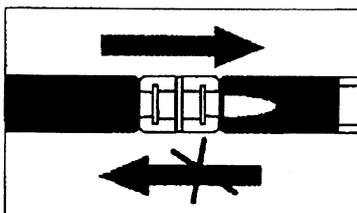
Da die erfolgreiche Behandlung abhängig von der vorschriftsmäßigen Herstellung der Suspension ist, müssen die folgenden Anweisungen streng befolgt werden.

- Die Packung DECAPEPTYL Gyn aus dem Kühlschrank nehmen.
- Die Verschlusskappe von der Fertigspritze mit dem Pulver abziehen. Fertigspritze aufrecht halten, um ein Verschütten zu vermeiden.
- Die Packung mit dem Verbindungsstück öffnen, **ohne** das Verbindungsstück zu entnehmen.
- Die Fertigspritze mit dem Pulver auf das in der Verpackung befindliche Verbindungsstück (Konnektor) aufschrauben und entnehmen.
- Am freien Ende des Verbindungsstückes die Fertigspritze mit dem Lösungsmittel festschrauben und auf festen Halt achten.

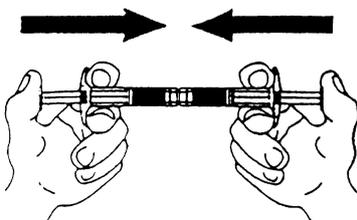


2. Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension:

- Das Lösungsmittel aus der Fertigspritze in die Fertigspritze mit dem Pulver drücken und die Mischung anschließend wieder zurückdrücken. Die ersten zwei bis drei Bewegungen **nicht bis zum Anschlag** durchführen.
- Die Mischung muss so lange zwischen den beiden Fertigspritzen sorgfältig hin und her bewegt werden, bis eine homogene, milchige Suspension entstanden ist (ca. 10-mal). Dabei kann sich möglicherweise Schaum bilden. Der Schaum muss vor der Injektion gelöst oder aus der Fertigspritze entfernt werden!



Mischen



ca. 10-mal mischen

3. Injektion:

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ferring GmbH
Wittland 11
D-24109 Kiel

Mitvertreiber:

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

28679.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.03.1995/11.06.2002

10. STAND DER INFORMATION

März 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin