

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Decapeptyl-CR 3,75 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een voorgevulde spuit bevat 3,75 mg triptoreline (als acetaat) te suspenderen in één ml natriumhoudend suspensiemiddel.

Het product bevat na reconstitutie 3,69 mg/ml natrium, overeenkomend met 0,160 mmol/ml natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte in voorgevulde spuiten

Uiterlijk van het product:

Voor het mengen: wit tot vaag geel poeder en een heldere, kleurloze, waterige vloeistof

Na het mengen: homogene, melkachtige, wit tot vaag gele suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mannen:

Behandeling van een lokaal gevorderd of gemetastaseerd, hormoon-afhankelijk prostaatscarcinoom.

Vrouwen:

Pre-operatieve reductie van de myoom-grootte om de symptomen van bloedingen en pijn bij vrouwen met symptomatische uteriene myomen te verminderen.

Symptomatische endometriose bevestigd door middel van laparoscopie, indien onderdrukking van de ovariële hormonogenese geïndiceerd is in die mate dat chirurgische behandeling niet primair is geïndiceerd.

Kinderen:

Behandeling van pubertas praecox met een bevestigde centrale oorzaak (meisjes beneden de 9 jaar, jongens beneden de 10 jaar).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het product mag alleen worden gebruikt onder toezicht van een op dit gebied deskundig specialist die over de vereiste faciliteiten beschikt voor regelmatige controle van de respons.

De behandeling van kinderen met triptoreline dient onder algemene supervisie van een

15038 Decapeptyl-CR 3,75 mg SPC,

kinderendocrinoloog of van een kinderarts of endocrinoloog met ervaring in de behandeling van pubertas praecox plaats te vinden.

Het is van belang dat de injectie van de vorm met verlengde afgifte strikt wordt uitgevoerd volgens de instructies in rubriek 6.6.

Na reconstitutie dient de suspensie onmiddellijk te worden geïnjecteerd.

Dosering en wijze van toediening

De dosering van een spuit, overeenkomend met 3,75 mg triptoreline wordt iedere 28 dagen subcutaan (bv. In de huid van het abdomen, de bil of de dij) of diep intramusculair geïnjecteerd. De plaats van injectie dient iedere keer veranderd te worden.

Mannen:

Eens per vier weken een injectie met een spuit, overeenkomend met 3,75 mg triptoreline. Het is van belang de injectie vierwekelijks toe te dienen om de testosteronspiegels continu te onderdrukken.

Vrouwen:

- Uteriene myomen en endometriose:

Eens per vier weken een injectie met een spuit, overeenkomend met 3,75 mg triptoreline. De behandeling moet worden gestart in de eerste 5 dagen van de cyclus.

Kinderen:

Bij aanvang van de behandeling dient de dosering gebaseerd te zijn op het lichaamsgewicht. Een injectie triptoreline dient te worden gegeven op dag 0, 14 en 28. Daarna eens per vier weken een injectie. Bij onvoldoende effect kunnen de injecties om de drie weken toegediend worden.

De dosering dient op basis van het lichaamsgewicht te worden gegeven volgens onderstaande tabel.

| Lichaamsgewicht | Dosering |
|-----------------|------------------------|
| <20 kg | 1,875 mg (halve dosis) |
| 20-30 kg | 2,5 mg (2/3 dosis) |
| > 30 kg | 3,75 mg (hele dosis) |

Richtlijn voor bijzondere patiëntengroepen:

- Het is niet nodig om de dosis voor ouderen aan te passen.
- Volgens de huidige gegevens is een reductie van de dosis of verlenging van het doseerinterval bij patiënten met nierinsufficiëntie niet noodzakelijk.

Duur van de behandeling

- Prostaatcarcinooma:

Behandeling met Decapeptyl-CR 3,75 mg is gewoonlijk een langetermijnbehandeling.

- Uteriene myomen en endometriose:

De duur van de behandeling hangt af van de initiële ernst van endometriose, van de ontwikkeling van haar klinische symptomen (functioneel en anatomisch), en van de ontwikkeling van het volume van de uteriene myomen, bepaald door middel van echografie gedurende de behandeling.

Gewoonlijk wordt het maximaal haalbare resultaat bereikt na 3 tot 4 injecties.

Gezien het mogelijke effect op de botdichtheid mag de behandeling niet langer dan 6 maanden duren (zie 4.4).

- Centrale pubertas praecox (CPP) :

15038 Decapeptyl-CR 3,75 mg SPC,

De behandeling moet worden gestopt als een botleeftijd wordt bereikt van ouder dan 12 jaar bij meisjes en ouder dan 13 jaar bij jongens.

4.3 Contra-indicaties

Algemeen:

Bekende overgevoeligheid voor triptoreline, poly-(d,l lactide coglycolide), dextraan of één van de hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) of andere GnRH analogen.

Vrouwen:

- Zwangerschap
- Periode van borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen:

Het gebruik van GnRH-agonisten kan leiden tot een afname van de botmineraaldichtheid.

Bij mannen duiden voorlopige gegevens erop dat het gebruik van een bifosfonaat in combinatie met een GnRH-agonist het botmineraalverlies kan verminderen.

Bijzondere voorzorg is geboden bij patiënten met aanvullende risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botmineraaldichtheid verminderen, zoals anticonvulsiva of corticoïden, erfelijke aanleg voor osteoporose, ondervoeding).

In zeldzame gevallen kan behandeling met GnRH-agonisten de aanwezigheid aan het licht brengen van een eerder onbekend adenoom uitgaand van de gonadotrope cellen in de hypofyse. Deze patiënten kunnen zich presenteren met een hypofyseapoplexie, gekenmerkt door plotselinge hoofdpijn, braken, gezichtsverlies en oftalmoplegie.

Bij patiënten die behandeld worden met GnRH agonisten, zoals triptoreline, is er een verhoogd risico op depressie, die ernstig kan zijn. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en bij het optreden van symptomen moet een geschikte behandeling worden ingezet.

Stemmingswisselingen zijn gerapporteerd. Patiënten waarvan bekend is dat ze aan een depressie lijden, dienen tijdens de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden.

Mannen:

Aanvankelijk leidt triptoreline evenals andere GnRH-agonisten tot een voorbijgaande stijging van de serumtestosteronconcentraties. Als gevolg hiervan kunnen zich in de eerste weken van de behandeling geïsoleerde gevallen ontwikkelen van voorbijgaande verslechtering van de klachten en symptomen van prostaatkanker. In de eerste fase van de behandeling dient aanvullende toediening van een passend anti-androgeen te worden overwogen om de aanvankelijke stijging van de serumtestosteronconcentraties en de verslechtering van de klinische verschijnselen tegen te gaan.

Een klein aantal patiënten kan last hebben van een tijdelijke verergering van klachten en symptomen van de prostaatkanker (opvlammen van de tumor) en tijdelijke toename van pijn die aan kanker gerelateerd is (metastatische pijn). Deze kan symptomatisch behandeld worden.

Evenals bij andere GnRH-agonisten zijn geïsoleerde gevallen van ruggenmergcompressie of obstructie van de urethra waargenomen. Indien zich ruggenmergcompressie of nierinsufficiëntie ontwikkelt, dient de standaardbehandeling van deze complicaties te worden ingesteld en in extreme gevallen dient een onmiddellijke orchidectomie (chirurgische castratie) te worden overwogen. Tijdens de eerste weken van de behandeling is zorgvuldige monitoring geïndiceerd, in het bijzonder bij patiënten met vertebrale metastasen en het risico op ruggenmergcompressie en bij patiënten met urinewegobstructie.

Na chirurgische castratie leidt triptoreline niet tot een verdere afname van de serumtestosteronconcentraties.

Langdurige androgeendeprivatie, ofwel door tweezijdige orchidectomie of door de toediening van GnRH-analogen, gaat gepaard met een verhoogd risico op botverlies en kan leiden tot osteoporose en een verhoogd risico op botfracturen.

Androgeendeprivatie therapie kan het QT-interval verlengen

Voordat wordt gestart met Decapeptyl-CR 3,75 mg, dient de arts, bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor een verlengd QT en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), de baten-risico balans zorgvuldig af te wegen, met inbegrip van de mogelijkheid op Torsade de pointes.

Daarnaast is op basis van epidemiologische data waargenomen dat patiënten tijdens behandeling met androgeendeprivatie veranderingen in de stofwisseling kunnen ondervinden (zoals glucose-intolerantie) of een verhoogd risico op hart- en vaatziekte. Prospectieve data bevestigden echter niet het verband tussen behandeling met GnRH-analogen en een stijging van cardiovasculaire mortaliteit. Voorafgaand aan het instellen van de behandeling dienen patiënten met een verhoogd risico op metabole of cardiovasculaire ziekten zorgvuldig beoordeeld te worden en ze dienen tijdens de androgeendeprivatietherapie adequaat gecontroleerd te worden.

De toediening van triptoreline in therapeutische doses leidt tot suppressie van het hypofyse-gonadensysteem. De normale functie herstelt zich meestal nadat de behandeling is gestaakt. Diagnostische onderzoeken van de hypofyse-gonadenfunctie die tijdens de behandeling en na het staken van de behandeling met GnRH-analogen worden verricht, kunnen daarom misleidend zijn.

Vrouwen:

Decapeptyl CR 3,75 dient alleen te worden voorgeschreven na zorgvuldige indicatiestelling (e.g. laparoscopie).

Alvorens triptoreline voor te schrijven, moet bevestigd worden dat de patiënte niet zwanger is.

Aangezien de menses tijdens de behandeling met Decapeptyl CR 3,75 stopt, dient de patiënte geïnstrueerd te worden dat ze haar arts moet raadplegen als haar menstruatie regelmatig blijft komen.

Verlies van botmineraaldichtheid

Het gebruik van GnRH-agonisten kan leiden tot een afname van de botmineraaldichtheid van gemiddeld 1% per maand tijdens een behandelperiode van zes maanden. Elke 10% afname van de botmineraaldichtheid gaat gepaard met een twee- tot driemaal zo hoog risico van een fractuur. Om die reden mag therapie zonder aanvullende behandeling niet langer duren dan 6 maanden. Na stopzetting van de behandeling is het botverlies meestal binnen 6-9 maanden reversibel.

Bij de meeste vrouwen duiden de op dit moment beschikbare gegevens erop dat het botverlies zich na het staken van de therapie herstelt.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor patiënten met bewezen osteoporose of met risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholabusus, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botmineraaldichtheid verminderen, zoals anticonvulsiva of corticoiden, erfelijke aanleg voor osteoporose, ondervoeding, bijv. anorexia nervosa). Aangezien een afname van de botmineraaldichtheid bij deze patiënten waarschijnlijk schadelijker is, dient behandeling met triptoreline op individuele basis te worden overwogen en alleen te worden ingesteld als de baten van de behandeling opwegen tegen het risico, na een zeer zorgvuldige inschatting. Aanvullende maatregelen dienen overwogen te worden om verlies van botmineraaldichtheid tegen te gaan.

- *Uteriene myomen en endometriose:*

Een optredende metrorragie in de loop van de behandeling is abnormaal (behalve in de eerste maand), en dient te leiden tot een verificatie van de plasma oestrogenspiegel. Indien deze spiegel lager is dan 50 pg/ml, moet worden gezocht naar mogelijke geassocieerde organische laesies. Na stopzetting van de behandeling hervat zich de ovariële functie, d.w.z. de menstruatie zal weer optreden na 7 tot 12 weken na de laatste injectie.

Niet-hormonale methoden van anticonceptie dienen te worden toegepast gedurende de eerste maand van behandeling, omdat ovulatie kan worden teweeggebracht door de initiële afgifte van gonadotrofines. Deze methoden dienen tevens te worden toegepast vanaf 4 weken na de laatste injectie totdat de menstruatie is opgetreden, of totdat een andere anticonceptie wordt toegepast.

Gedurende de behandeling van uteriene myomen dient de afmeting van de uterus en de myomen regelmatig bepaald te worden, bv door middel van echografie. Een disproportionele snelle reductie van de uterusgrootte ten opzichte van de reductie van het myoomweefsel heeft in geïsoleerde gevallen geleid tot bloedingen en sepsis.

Er zijn enkele meldingen geweest van bloeding bij patiënten met submuceuze fibromen na behandeling met GnRH-analogen. Meestal trad de bloeding 6-10 weken op nadat de behandeling was ingesteld.

Kinderen:

De chronologische leeftijd aan het begin van de behandeling dient bij meisjes beneden 9 jaar te zijn, en bij jongens beneden 10 jaar.

Bij meisjes kan stimulering van de ovaria bij aanvang van de behandeling, gevolgd door de door de behandeling geïnduceerde oestrogenafname in de eerste maand, leiden tot vaginale bloeding met een lichte tot matige intensiteit.

Na beëindiging van de therapie zal ontwikkeling van de puberteitskenmerken plaatsvinden. Informatie met betrekking tot de toekomstige fertiliteit is nog beperkt.

Bij de meeste meisjes zal gemiddeld een jaar na de beëindiging van de behandeling de menses optreden, welke in de meeste gevallen regelmatig van karakter is.

Tijdens behandeling met GnRH α voor centrale pubertas praecox kan de botmineraaldichtheid afnemen. Na het staken van de behandeling blijft de daarop volgende botmassatoename bewaard en de piekbotmassa in de late adolescentie lijkt niet door de behandeling beïnvloed te worden.

Na staken van de behandeling met GnRH wordt wel het loslaten van de epifyse van het dijbeen gezien. De vermoedelijke theorie hierachter is dat de lage concentraties oestrogeen tijdens behandeling met GnRH-agonisten de epifysair schijf verzwakt. De verhoging in groeisnelheid na staken van de behandeling resulteert daarom in een verminderde afschuifkracht die nodig is voor de verplaatsing van de epifyse.

Voorafgaand aan behandeling van kinderen met progressieve hersentumoren dienen eerst de risico's en baten zorgvuldig individueel te worden afgewogen.

Pseudo pubertas praecox (gonadale of bijnier-tumor of hyperplasie) en gonadotropine-onafhankelijke pubertas praecox (testiculaire toxicose, familiale Leydig cel-hyperplasie) dient te worden uitgesloten.

Het optreden van allergische en anafylactische reacties bij volwassenen en kinderen is gerapporteerd. Dit betrof zowel lokale reacties op de injectieplaats, alsmede systemische reacties. De pathogenese van deze reacties kon niet achterhaald worden. De frequentie van rapporten met betrekking tot kinderen was hoger dan de frequentie van rapporten met betrekking tot volwassenen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Wanneer triptoreline gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de afgifte van gonadotrofinen door de hypofyse beïnvloeden, is voorzorg geboden en wordt aanbevolen om de hormonale status van de patiënt te controleren.

Aangezien androgeendeprivatie therapie het QT-interval kan verlengen, moet gelijktijdig gebruik van Decapeptyl-CR 3,75 mg met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of geneesmiddelen die Torsade de pointes kunnen veroorzaken, zoals anti-aritmica van klasse IA (bijvoorbeeld kinidine, disopyramide) of klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacin, antipsychotica, etc. zorgvuldig worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Er is geen formeel onderzoek naar geneesmiddel-geneesmiddelinteracties uitgevoerd. De mogelijkheid van interacties met vaak gebruikte geneesmiddelen, waaronder histamine-vrijmakers, kan niet worden uitgesloten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Voorafgaand aan de behandeling dienen mogelijk vruchtbare vrouwen zorgvuldig onderzocht te worden om zwangerschap uit te sluiten.

Zeer beperkte gegevens over het gebruik van triptoreline tijdens de zwangerschap wijzen niet op een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. Langetermijnstudies over ontwikkeling zijn echter veel te beperkt. Dierstudies tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan voor de zwangerschap of postnatale ontwikkeling, maar er zijn aanwijzingen voor foetotoxiciteit en vertraagde bevalling. Op grond van de farmacologische effecten kan een nadelige invloed op de zwangerschap en de nakomelingen niet worden uitgesloten en dient Decapeptyl-CR 3,75 mg niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen effectieve niet-hormonale anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling totdat de menses weer hervat is.

Het is onbekend of triptoreline wordt uitgescheiden in moedermelk. Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij zuigelingen door triptoreline, dient borstvoeding te worden stopgezet vóór en tijdens de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen echter zijn aangetast als de patiënt duizeligheid, slaperigheid en stoornissen van het gezichtsvermogen ondervindt als mogelijke bijwerkingen van de behandeling, of als gevolg van de onderliggende ziekte.

4.8 Bijwerkingen

15038 Decapeptyl-CR 3,75 mg SPC,

De bijwerkingen bij patiënten behandeld met triptoreline, die gerapporteerd zijn gedurende de klinische studies en met behulp van de geneesmiddelenbewaking, worden hierna weergegeven. Als gevolg van een verlaagde testosteron- of oestrogeenconcentratie wordt van de meeste patiënten verwacht dat zij bijwerkingen zullen ervaren, waarbij opvliegers het meest frequent wordt gerapporteerd (30% bij mannen en 75-100% bij vrouwen). Bovendien moet impotentie en verlaagd libido worden verwacht bij 30-40% van de mannelijke patiënten, en doorbraakbloedingen, zweten, vaginale droogheid en/of dyspareunie, verlaagd libido, hoofdpijn en stemmingswisselingen bij meer dan 10% van de vrouwen.

Als gevolg van het feit dat de testosteronconcentratie stijgt tijdens de eerste week van de behandeling, kan een verergering van de symptomen en klachten optreden (bijvoorbeeld urinaire obstructie, botpijn door metastasen, compressie van het ruggenmerg, spiervermoeidheid en lymfatisch oedeem van de benen). In sommige gevallen verlaagt een urinewegobstructie de nierfunctie. Neurologische compressie met asthenie en paresthesie in de benen is waargenomen.

Algemene verdraagbaarheid bij mannen (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik')

Zoals gezien bij andere behandelingen met GnRH-agonisten of na chirurgische castratie werden de meest waargenomen ongewenste voorvallen met betrekking tot behandeling met triptoreline veroorzaakt door de verwachte farmacologische effecten: Een aanvankelijke stijging van de testosteronconcentraties, gevolgd door een vrijwel volledige onderdrukking van testosteron. Deze effecten zijn onder meer opvliegers (50%), erectiele disfunctie en verminderd libido.

De volgende bijwerkingen, waarvan wordt aangenomen dat ze ten minste mogelijk gerelateerd zijn aan behandeling met triptoreline, werden gerapporteerd. Van de meeste ervan is bekend dat ze gerelateerd zijn aan biochemische of chirurgische castratie.

| MedDRA Systeem- orgaanklasse | Zeer vaak (≥1/10) | Vaak (≥ 1/100 tot <1/10) | Soms (≥1/1000 tot <1/100) | Niet bekend |
|---|-------------------|--|---------------------------|--|
| Mannen | | | | |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | | Nasofaryngitis |
| Immuunsysteemaandoeningen | | Overgevoeligheid | Anafylactische reactie | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | Verminderde eetlust | Toegenomen eetlust, jicht, diabetes mellitus |
| Psychische stoornissen | Afgenomen libido | Depressieve stemming, stemmingswisseling, depressie, slaapprobleem | | Slapeloosheid, verwardheid, afgenomen activiteit, euforische stemming, angst, verlies van libido. |
| Zenuwstelselaandoeningen | | Hoofdpijn | | Duizeligheid, paresthesie, geheugenstoornis, dysgeusie, slaperigheid, dysstasie |
| Oogaandoeningen | | | | Abnormaal gevoel in het oog, gezichtsverlies, wazig zicht |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | | Tinnitus, vertigo |

| | | | | |
|---|----------------------|--|---|---|
| Bloedvataandoeningen | Opvliegers | | Embolie, hypertensie | Hypotensie |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | Verergerd astma | Dyspneu, orthopneu, neusbloeding |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | Misselijkheid | Pijn in de bovenbuik, droge mond | Buikpijn, constipatie, diarree, braken, opgezette buik, flatulentie, gastralgie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | Hyperhidrose | Hypotrichose, alopecia | Acne, pruritus, huiduitslag, blaren, angio-oedeem, urticaria, purpura |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | Botpijn | Myalgie, artralgie | | Rugpijn, skeletspierpijn, pijn in ledemaat, spierspasmen, spierzwakte, stijve gewrichten, gezwollen gewrichten, musculoskeletale stijfheid, artrose |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Dysurie | | | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Erectiele disfunctie | Gynaecomastie | Testiculaire atrofie | Pijnlijke borsten, testiculaire pijn, niet tot een zaadlozing kunnen komen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | Vermoeidheid, reactie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, prikkelbaarheid | | Asthenie, erytheem op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, oedeem, pijn, rillingen, pijn op de borst, griepachtige ziekte, pyrexie, onwel voelen |
| Onderzoeken | | | Verhoogde concentratie lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanine-aminotransferase, gewichtstoename, gewichtsafname | Verhoogde concentratie creatinine in het bloed, verhoogde bloeddruk, verhoogde concentratie ureum in het bloed, verhoogde concentratie alkalische fosfatase in het bloed, verhoogde lichaamstemperatuur, QT-verlenging (zie rubrieken 4.4 en 4.5).. |

Triptoreline veroorzaakt een voorbijgaande verhoging van circulerende testosteronconcentraties binnen de eerste week na de eerste injectie van de samenstelling met verlengde afgifte. Doordat de aanvankelijke stijging van de circulerende testosteronconcentraties kan een klein percentage van de patiënten ($\leq 5\%$) een tijdelijke verslechtering van de klachten en symptomen van hun prostaatcancer ondervinden (opflakking van de tumor), hetgeen meestal tot uiting komt in een toename van de urinaire symptomen ($< 2\%$) en metastatische pijn (5%), hetgeen symptomatisch behandeld kan worden. Deze verschijnselen zijn voorbijgaand van aard en verdwijnen meestal na één of twee weken.

Er zijn geïsoleerde gevallen geweest van een exacerbatie van de ziekteverschijnselen, zoals obstructie van de urethra of ruggenmergcompressie door metastasen. Daarom moeten patiënten met metastatische vertebrale laesies en/of met bovenste of onderste urinewegobstructie tijdens de eerste paar weken van de behandeling nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Het gebruik van GnRH-agonisten voor de behandeling van prostaatcancer kan gepaard gaan met toegenomen botverlies, kan leiden tot osteoporose en verhoogt het risico op botfracturen.

Algemene verdraagbaarheid bij vrouwen (zie rubriek 4.4 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik')

Als gevolg van de afgenomen oestrogeenconcentraties waren de meest gemelde ongewenste voorvallen (verwacht bij 10% van de vrouwen of meer) hoofdpijn, verminderd libido, slaapstoornis, stemmingswisselingen, dyspareunie, dysmenorroe, genitale bloeding, ovarieel hyperstimulatiesyndroom, ovariële hypertrofie, bekkenpijn, buikpijn, vulvovaginale droogte, hyperhidrose, opvliegers en asthenie.

De volgende bijwerkingen, waarvan wordt aangenomen dat ze ten minste mogelijk gerelateerd zijn aan behandeling met triptoreline, werden gerapporteerd. Van de meeste ervan is bekend dat ze gerelateerd zijn aan biochemische of chirurgische castratie.

| MedDRA Systeem- orgaanklasse | Zeer vaak ($\geq 1/10$) | Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) | Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) | Niet bekend |
|---|--|---------------------------------------|---|---|
| Vrouwen | | | | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | Overgevoeligheid | Anafylactische reactie | |
| Psychische stoornissen | Verminderd libido, stemmingswisseling, slaapstoornis | Depressieve stemming, depressie | | Verwardheid, angst |
| Zenuwstelselaandoeningen | Hoofdpijn | | Paresthesie | Duizeligheid |
| Oogaandoeningen | | | Gezichtsverlies | Wazig zien |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | | | | Vertigo |
| Bloedvataandoeningen | Opvliegers | | | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | Dyspneu |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Buikpijn | Misselijkheid | | Abdominaal ongemak, diarree, braken |

| | | | | |
|---|---|--|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Hyperhidrose | | | Pruritus, huiduitslag, angio-oedeem, urticaria |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Botpijn | Myalgie, artralgie | Rugpijn | Botstoornis(*), spierspasmen, spierzwakte |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Vaginale bloeding, vulvovaginale droogte, dyspareunie, dysmenorroe, ovariële hyperstimulatie syndroom, ovariële hypertrofie, bekkenpijn | | | Pijnlijke borsten, menorrhagie, metrorragie, amenorroe |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Asthenie | Vermoeidheid, reactie op de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, prikkelbaarheid | | Erytheem op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, pyrexie, onwel voelen |
| Onderzoeken | | | Verhoogde concentratie lactaatdehydrogenase in het bloed, verhoogd gammaglutamyltransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd cholesterolgehalte in het bloed | Verhoogde bloeddruk, gewichtstoename, gewichtsafname |

(*) een licht trabeculair botverlies kan optreden. Dit is in het algemeen reversibel binnen 6-9 maanden na stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij aanvang van de behandeling namen de symptomen van endometriose, waaronder bekkenpijn en dysmenorroe, zeer vaak toe ($\geq 10\%$) gedurende de aanvankelijke voorbijgaande stijging van de oestradiolconcentraties in het plasma. Deze verschijnselen zijn voorbijgaand van aard en verdwijnen meestal na één of twee weken.

Genitale bloeding, waaronder menorrhagie en metrorragie, kan in de maand na de eerste injectie optreden. Ovariumhypertrofie, bekken- en/of buikpijn kunnen worden waargenomen.

Algemene verdraagbaarheid bij kinderen (zie rubriek 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’)

| MedDRA Systeem- orgaanklasse | Zeer vaak ($\geq 1/10$) | Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10) | Soms ($\geq 1/1000$ tot <1/100) | Niet bekend |
|---|---------------------------|-----------------------------------|--|--|
| Kinderen | | | | |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | Anafylactische reactie | Hypersensitiviteitsreactie |
| Psychische stoornissen | | Stemmingswisseling, depressie | | Beïnvloeding labiliteit, zenuwachtigheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | | | | Hoofdpijn |
| Oogaandoeningen | | | | Wazig zien, gezichtsverlies |
| Bloedvataandoeningen | | | | Opvliegers |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | | | | bloedneus |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | | | Misselijkheid, braken | Abdominaal ongemak, buikpijn |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | Rash, angioneurotisch oedeem, urticaria, alopecia, erytheem |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | | Epifysiolyse(**), spierzwakte |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | | Vaginale bloeding, vaginale ontlading | Genitale bloeding |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | | | Erytheem op de injectieplaats, ontsteking op de injectieplaats, onwel voelen, pijn op de injectieplaats. |
| Onderzoeken | | | | Toename van de bloeddruk, gewichtstoename |

(**) er zijn enkele gevallen van epifysiolyse capitis femoris gemeld tijdens gebruik van triptoreline.

Er zijn gevallen gerapporteerd van vergroting van reeds bestaande adenomen in de hypofyse tijdens behandeling met LH-RH agonisten. Dit is echter nog niet waargenomen tijdens behandeling met triptoreline.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

15038 Decapeptyl-CR 3,75 mg SPC,

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er bestaat onvoldoende ervaring met overdosering van triptoreline om daaruit conclusies te trekken over eventuele ongewenste effecten. Gezien de verpakkingseenheid en de farmaceutische vorm is overdosering niet te verwachten.

Wanneer overdosering optreedt, is symptomatische behandeling geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Gonadoreline analogen

ATC code: L02AE04

Triptoreline is een synthetisch decapeptide en een analogon van gonadotrofine releasing hormone (GnRH). GnRH is een decapeptide, dat wordt gesynthetiseerd in de hypothalamus en dat de biosynthese en afgifte van de gonadotrofines LH (luteïniserend hormoon) en FSH (follikelstimulerend hormoon) door de hypofyse reguleert. Triptoreline zet de hypofyse sterker tot afgifte van LH en FSH aan dan een overeenkomstige dosis gonadoreline, terwijl de werkingsduur langer is. De verhoging van de LH en FSH spiegels zal aanvankelijk leiden tot stijging van serumtestosteronconcentraties bij mannen of serumoestrogeenconcentraties bij vrouwen. Langdurige toediening van een GnRH agonist resulteert in een remming van de afgifte van LH en FSH door de hypofyse. Deze remming leidt tot een reductie van de steroïdogeenese, waardoor de serum estradiolconcentratie bij vrouwen en de serum testosteronconcentratie bij mannen zal dalen tot op het niveau van respectievelijk de menopauze of castratie, dus een hypogonadotrofe hypogonadale toestand. Bij kinderen met pubertas praecox zal de oestradiolconcentratie of testosteronconcentratie dalen tot een pre-puberteitsniveau. Plasma DHEAS (dihydroepiandrosteendion sulfaat) concentraties worden niet beïnvloed.

Therapeutisch leidt dit tot een vermindering van de groei van testosteron-gevoelige prostaatumoren bij mannen, en tot een reductie van oestrogeen-afhankelijke uteriene myoma en reductie van endometriotische foci bij vrouwen. Wat betreft uteriene myomen wordt een maximaal resultaat van behandeling waargenomen bij vrouwen met anemie (hemoglobine minder dan of gelijk aan 8 g/dl). Bij kinderen, lijdend aan centrale pubertas praecox leidt triptoreline behandeling tot een onderdrukking van de secretie van gonadotrofines, oestradiol en testosteron tot prepuberale niveau's. Dit resulteert in stopzetting of zelfs teruggang van de puberale symptomen en een verhoogde, voorspelde volwassen eindlengte van centrale pubertas praecox patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intramusculaire toediening van Decapeptyl-CR 3,75 mg, wordt de plasmaconcentratie van triptoreline bepaald door de (langzame) degradatie van het poly-(D,L lactide coglycolide) polymeer. Het aan deze toedieningsvorm inherente degradatiemechanisme maakt deze langzame vrijgifte van triptoreline uit het polymeer mogelijk.

Na i.m. of s.c. toediening van een triptoreline-depot-preparaat (verlengde afgifte microcapsules) wordt een snelle toename van de concentratie van triptoreline in het plasma waargenomen, met een maximum in de eerste uren. Vervolgens daalt de triptorelineconcentratie aanzienlijk binnen 24 uur. Op dag 4 bereiken de waarden een tweede maximum, met een daling tot beneden de detectielimiet in een biexponentiële curve

na 44 dagen. Na s.c. injecties is de triptoreline toename geleidelijker en met iets lagere concentraties dan na i.m. injecties. Na s.c. injectie duurt het verval van de triptorelineconcentratie langer, met waarden die beneden de detectielimiet zakken na 65 dagen.

Tijdens de behandeling gedurende 6 maanden en een toediening iedere 28 dagen was er geen bewijs van triptoreline accumulatie bij beide toedieningswegen. Plasmatriptorelineconcentraties daalden tot ongeveer 100 pg/ml voor de volgende toediening na i.m. of s.c. toediening (mediane waarden). Het wordt aangenomen dat het niet-systemisch beschikbare deel van triptoreline gemetaboliseerd wordt op de plaats van injectie, bijvoorbeeld door macrofagen.

In de hypofyse wordt het systemisch beschikbare triptoreline geïnactiveerd door N-terminus splitsing door pyroglutamyl-peptidase en een neutraal endopeptidase. In de lever en de nieren wordt triptoreline afgebroken tot biologisch inactieve peptiden en aminozuren.

Veertig minuten na het eind van een infuus van 100 µg triptoreline (in 1 uur) is 3-14% van de toegediende dosis reeds geëlimineerd door de nieren.

Voor patiënten met een nierinsufficiëntie lijkt een aanpassing en individualisering van de behandeling met de triptoreline niet noodzakelijk, gezien de ondergeschikte significantie van de renale eliminatieroute en de grote therapeutische breedte van triptoreline als actief bestanddeel.

Biologische beschikbaarheid:

Mannen:

De systemische beschikbaarheid van het actief bestanddeel triptoreline uit het intramusculair depot is 38,3% in de eerste 13 dagen. Verdere vrijgifte is lineair en gemiddeld 0,92% van de dosis per dag. De biologische beschikbaarheid na s.c. toediening is 69% van de i.m. beschikbaarheid.

Vrouwen:

Na 27 testdagen kan gemiddeld 35,7% van de toegediende dosis worden gedetecteerd, met 25,5% vrijgifte in de eerste 13 dagen en een verdere vrijgifte die lineair is en gemiddeld 0,73% van de dosis per dag.

Algemeen:

Berekening van model-afhankelijke kinetische parameters ($t_{1/2}$, K_{el} , etc.) is niet mogelijk in formuleringen met een sterk verlengde vrijgifte van het actief bestanddeel.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige toediening van triptoreline aan de rat wordt een toename van hypofysetumoren waargenomen. Dit effect treedt niet op bij de muis. De invloed van triptoreline op het ontstaan van hypofysaire afwijkingen bij de mens is onbekend. De waarneming wordt als niet relevant voor de mens beschouwd. Hypofysetumoren in knaagdieren zijn ook bekend voor andere LHRH-analoga. Van triptoreline is aangetoond dat het embryo-/foetotoxisch is, en dat het een vertraging van de embryonale/foetale ontwikkeling en een vertraging van de bevalling bij ratten veroorzaakt. Preklinische gegevens tonen geen bijzondere nadelen voor mensen, gebaseerd op herhaalde-dosis-toxiciteits- en genotoxiciteitsstudies. Enkelvoudige intramusculaire of subcutane toediening van Decapeptyl-CR 3,75 mg of het oplosmiddel liet een vertraagde immunoreactie zien op de injectieplaats. Binnen acht weken waren deze late reacties verdwenen na intramusculaire injectie, maar slechts licht verdwenen na subcutane injectie. De lokale tolerantie van Decapeptyl-CR 3,75 mg na intraveneuze injectie was beperkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

15038 Decapeptyl-CR 3,75 mg SPC,

Eén voorgevulde spuit met poeder bevat:
Poly-(d,l-lactide coglycolide)
Propyleenglycol dicaprylocapraat

Eén voorgevulde spuit met één ml suspenseervloeistof bevat:
Dextraan 70
Polysorbaat 80
Natriumchloride
Natriumwaterstoffosfaat dihydraat
Natriumhydroxide
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Gereconstitueerde suspensie: 3 min

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). De spuiten in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Poeder: voorgevulde spuit
Oplosmiddel: voorgevulde spuit
Voorgevulde spuiten (borosilicaat glas (type I, helder) met een zwarte chloorbutyl stopje (plunjerstopje type I) en een verbindingsstuk (polypropyleen) en een injectienaald voor intramusculaire toediening.

Verpakkingsgroottes:

1 voorgevulde spuit (poeder) met 1 voorgevulde spuit (oplosmiddel)
3 voorgevulde spuiten (poeder) met 3 voorgevulde spuiten (oplosmiddel)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Decapeptyl-CR 3,75 mg is voor eenmalig gebruik en niet-gebruikte suspensie moet worden weggegooid.

Instructies voor de arts hoe de suspensie te bereiden.

Omdat succesvolle behandeling afhangt van een juiste preparatie van de suspensie, dienen de volgende instructies strikt gevolgd te worden.

- Haal de verpakking 10 minuten voor de bereiding (maar beslist niet langer) uit de koelkast om de vloeistof op kamertemperatuur te laten komen.
- Open de verpakking Decapeptyl-CR 3,75 mg.
- Verwijder het dopje van de spuit met oplosvloeistof.
- Open de verpakking met het verbindingsstukje (verbindingsstukje niet met de vingers aanraken).
- Draai de injectiespuit met vloeistof bovenop dit verbindingsstukje.
- Verwijder de lucht in het verbindingsstukje door de vloeistof voorzichtig omhoog te duwen. Houd

- hierbij het verbindingsstukje naar boven.
- Neem de spuit met microcapsules. Houd deze rechtop, verwijder het beschermdopje. Druk het poeder voorzichtig samen, zodat zich geen lucht meer in de spuit bevindt.
 - Draai de spuit met de microcapsules op de andere zijde van het verbindingsstukje.
 - Controleer of beide spuiten goed verbonden zijn door ze stevig aan te draaien.
 - Breng eerst de vloeistof over naar de spuit met de microcapsules en daarna weer terug door een heen en weer gaande beweging. Houdt hierbij de duimen op de stampers van de spuiten en wijs- en middelvinger van elke hand aan de blauwe opzetstukken.
 - Herhaal het heen en weer bewegen 10 à 15 keer. Doe dit met enige snelheid, zodat poeder en vloeistof goed gemengd worden. (Tel bijv. éénentwintig – tweeentwintig, waarbij elke tel één keer heen en weer is)
 - Zorg dat de vloeistof de laatste keer geheel in één spuit zit.
 - Verwijder de lege spuit en het verbindingsstukje.
 - Zet nu de naald op de spuit en dien de injectie **METEEN** toe.
 - Dien de injectie subcutaan (buik, billen of dij) of diep in een spier toe in ongeveer 5 tellen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferring B.V.
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 12450

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

23 november 1989/23 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 10 november 2009
Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 9: 28 juli 2015: