

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Decapeptyl 0,1 mg/1 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat 100 microgram triptoreline-acetaat overeenkomend met 95,6 microgram triptoreline als vrije base.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Decapeptyl 0.1 mg/1 ml is geïndiceerd voor de downregulatie en preventie van premature vrijzetting van luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan bij geassisteerde reproductietechnieken.

In klinische studies is Decapeptyl 0,1 mg/1 ml gebruikt gedurende cycli waarbij zowel urinair en humaan recombinant follikel stimulerend hormoon (FSH) als ook humaan menopauzaal gonadotrophine (HMG) is gebruikt voor stimulatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling kan worden gestart in de vroeg-folliculaire fase (dag 2-3 van de menstruatiecycclus) of in het midden van de luteale fase (dag 21-23 van de menstruatiecycclus of 5-7 dagen voor de verwachte start van de menstruatie). Gecontroleerde ovariële hyperstimulatie met gonadotrofines dient gestart te worden na ongeveer 2-4 weken behandeling met Decapeptyl. Ovarium respons dient klinisch gecontroleerd te worden (inclusief echo's van het ovarium alleen of bij voorkeur in combinatie met metingen van de oestradiol-spiegels) en op geleide hiervan moet de dosis van gonadotrofine worden aangepast. Als een voldoende aantal follikels een juiste grootte hebben bereikt, wordt de behandeling met Decapeptyl en gonadotrofines gestopt en wordt een enkelvoudige injectie van hCG toegediend om de finale follikelrijping in gang te zetten. Wanneer de downregulatie niet na 4 weken is bevestigd (bepaald door echo-documentatie van het loslaten van het endometrium alleen of bij voorkeur in combinatie met metingen van de oestradiol-spiegels) dient het stopzetten van Decapeptyl te worden overwogen. De totale behandelingsduur is 4-7 weken. Tijdens gebruik met Decapeptyl dienen er ondersteunende maatregelen in de luteale fase te worden gegeven overeenkomstig het protocol van het medisch fertiliteitscentrum.

Patiënten met renale of hepatische functiestoornissen

Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen voor patiënten met renale of hepatische functiestoornissen. Een klinische studie toonde aan dat het risico op cumulatie van triptoreline bij patiënten met ernstige renale en hepatische functiestoornissen klein is. (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Decapeptyl 0,1 mg/ml bij pediatrische patiënten voor de indicatie: Downregulatie en preventie van premature vrijzetting van luteïniserend hormoon (LH) bij vrouwen die een gecontroleerde ovariële hyperstimulatie ondergaan bij geassisteerde reproductietechnieken.

Wijze van toediening

Behandeling met Decapeptyl 0,1 mg/1 ml dient plaats te vinden onder supervisie van een arts met ervaring op het gebied van infertiliteitsbehandelingen. Decapeptyl dient éénmaaldaags middels een subcutane injectie in de onderbuik te worden toegediend.

Na de eerste toediening wordt geadviseerd de patiënt gedurende 30 minuten te observeren ten einde zich ervan te verzekeren dat er geen allergische/pseudo-allergische reactie optreedt. Faciliteiten ter behandeling van dergelijke reacties dienen onmiddellijk beschikbaar te zijn. Het vervolg van de behandeling mag plaatsvinden in de thuissituatie, maar de patiënt dient wel op de hoogte te zijn van de verschijnselen van overgevoeligheid en de stappen die genomen dienen te worden als dit optreedt. De plaats van injectie dient gevarieerd te worden om lipoatrofie te voorkomen.

Voor aanwijzingen voor vernietigen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Decapeptyl 0,1 mg/1 ml is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor gonadotrofine-vrijzettend hormoon (GnRH) of andere GnRH analogen
- Zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van GnRH-agonisten kan leiden tot een afname van de botmineraaldichtheid. Bij mannen duiden voorlopige data 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).

Verlies van botmineraaldichtheid

Het gebruik van GnRH-agonisten kan leiden tot een afname van de botmineraaldichtheid van gemiddeld 1% per maand gedurende een behandelperiode van zes maanden. Elke 10% afname van de botmineraaldichtheid gaat gepaard met een twee- tot driemaal zo hoog risico van een fractuur.

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

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor patiënten met bewezen osteoporose of met risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botmineraaldichtheid verminderen, zoals anticonvulsiva of corticoïden, 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.

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

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

Stimulatie van de eierstokken dient alleen plaats te vinden onder strikte medische supervisie.

Bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis heeft triptoreline een gemiddelde terminale halfwaardetijd van 7-8 uur in vergelijking met 3-5 uur bij gezonde individuen. Ondanks deze verlengde blootstelling, is het niet te verwachten dat triptoreline in de bloedcirculatie aanwezig is op het moment van het overplaatsen van het embryo.

Extra aandacht moet worden gegeven aan vrouwen met symptomen van een actieve allergische aandoening of een bekende voorgeschiedenis van allergische predispositie. Het wordt geadviseerd om Decapeptyl niet toe te dienen aan patiënten met een ernstige allergische aandoening. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zorgvuldig worden gecheckt voorafgaand aan de behandeling om zwangerschap uit te sluiten.

Geassisteerde reproductietechnieken worden geassocieerd met een verhoogde kans op meerlingenzwangerschap, spontane abortus, buitenbaarmoederlijke zwangerschap en congenitale afwijkingen. Deze risico's gelden ook bij gebruik van Decapeptyl 0,1 mg/1 ml als aanvullende therapie bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie. Het gebruik van Decapeptyl bij gecontroleerde ovariële hyperstimulatie kan het risico op het ovariële hyperstimulatie syndroom (OHSS) en ovariumcysten verhogen.

Folliculaire rekrutering, geïnduceerd door het gebruik van GnRH-analogen en gonadotrofinen, kan sterk verhoogd zijn bij een minderheid van de gepredisponeerde patiënten, in het bijzonder in het geval van polycysteus-ovariumsyndroom.

Evenals bij andere GnRH-analogen zijn er meldingen geweest van ovarieel hyperstimulatiesyndroom (OHSS) bij het gebruik van triptoreline in combinatie met gonadotrofinen.

Ovariëel Hyperstimulatie Syndroom (OHSS)

OHSS is een medische conditie die zich onderscheidt van ongecompliceerde ovariumvergroting. OHSS is een syndroom dat zich kan manifesteren in verscheidene mate van ernst. Het bestaat uit een duidelijk vergroot ovarium, hoge serumspiegels sexsteroiden en een verhoogde vasculaire permeabiliteit die kan resulteren in ophoping van vocht in de buik,- of longholte en zelden in de pericardiale holten.

De volgende symptomen worden gezien bij ernstige gevallen van OHSS: buikpijn, opgezette buik, ernstige ovariumvergroting, gewichtstoename, dyspnoe, oliguria en gastro-intestinale symptomen zoals misselijkheid, braken en diarree. Bij een klinische evaluatie kunnen hypovolemie, haemoconcentratie, verstoring van de elektrolytenbalans, ascites, haemoperitoneum, pleurale effusie, hydrothorax, acute pulmonaire benauwdheid en thrombo-embolische gebeurtenissen.

Een overduidelijke ovariumrespons op een gonadotrofine behandeling geeft zelden aanleiding tot OHSS tenzij hCG wordt toegediend om de ovulatie op gang te brengen. Daarom is het verstandig om in geval van OHSS geen hCG toe te dienen en de patiënt te adviseren zich van geslachtsgemeenschap te onthouden of gedurende minstens 4 dagen niet-hormonale anticonceptiva te gebruiken. OHSS kan zich snel verder ontwikkelen (binnen 24 uur tot enkele dagen) tot een ernstige medische conditie, daarom dienen patiënten minstens 2 weken gevolgd te worden na toediening van hCG.

OHSS kan ernstiger zijn en langer duren als zwangerschap optreedt. Meestal treedt OHSS op nadat de hormonale behandeling is stopgezet en bereikt het zijn hoogtepunt in ernst 7 tot 10 dagen na behandeling. Normaal gesproken zal OHSS spontaan verdwijnen bij het begin van de menstruatie. Indien ernstige OHSS optreedt moet gonadotrofine-behandeling worden gestopt indien deze nog aan de gang is, de patiënt worden gehospitaliseerd en specifieke behandeling voor OHSS worden gestart b.v. door middel van bedrust, intraveneuze toediening van electrolytoplossing of colloïden en heparine. Dit syndroom treedt vaker op bij patiënten met polycystische ovaria. De kans op OHSS kan groter zijn wanneer GnRH agonisten in combinatie met gonadotrofines worden gebruikt dan wanneer gonadotrofines alleen worden gebruikt.

Ovariumcysten:

Ovariumcysten kunnen optreden in de beginfase van de behandeling met een GnRH agonist. Ze zijn meestal asymptomatisch en niet-functioneel.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd voor deze indicatie.

Mogelijke interacties met algemeen gangbare geneesmiddelen waaronder geneesmiddelen die histamine kunnen vrijzetten, kunnen niet worden uitgesloten.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Decapeptyl 0,1 mg/1 ml is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Zwangerschap moet voor het begin van de fertilisatiebehandeling worden uitgesloten. Tijdens de behandeling dienen niet-hormonale anticonceptiemethoden toegepast te worden totdat de menses is teruggekeerd. Indien een patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van triptoreline, moet de behandeling worden gestaakt.

Wanneer triptoreline wordt gebruikt voor een fertilisatiebehandeling, is er geen klinisch bewijs dat duidt op een oorzakelijk verband tussen triptoreline en eventuele daarop volgende afwijkingen van de eicelontwikkeling, de zwangerschap of de uitkomst.

Zeer beperkte data over het gebruik van Decapeptyl tijdens de zwangerschap geven geen aanwijzingen tot een verhoogd risico op congenitale malformaties. In dierstudies is reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Op grond van de farmacologische effecten, kunnen nadelige effecten op de zwangerschap en het nageslacht niet worden uitgesloten.

Borstvoeding

Decapeptyl is niet geïndiceerd tijdens het geven van borstvoeding.

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. Op grond van het farmacologische profiel van Decapeptyl 0.1 mg/1 ml is het echter waarschijnlijk dat er geen of verwaarloosbaar effect is op het vermogen te rijden en machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Frequent ($\geq 2\%$) gerapporteerde bijwerkingen die optraden tijdens behandeling met Decapeptyl 0.1 mg/1 ml in klinische studies, hetzij voor of tijdens co-administratie met gonadotrofines, zijn opgesomd in de tabel hieronder. De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (27%), vaginale

bloeding/spotting (24%), abdominale pijn (15%), ontstekingsreacties op de plaats van injectie (12%) en misselijkheid (10%).

Lichte tot ernstige opvliegers en hyperhidrose kunnen optreden, maar meestal hoeft de behandeling hiervoor niet gestaakt te worden.

Bij aanvang van de behandeling met Decapeptyl 0,1 mg/1 ml, kan de combinatie met gonadotrofinen leiden tot het ovarieel hyperstimulatiesyndroom. Ovariumvergroting, dyspneu, bekken- en/of buikpijn kunnen worden waargenomen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Bij aanvang van de behandeling met Decapeptyl 0,1 mg/1 ml, kan genitale bloeding optreden, waaronder menorrhagie en metrorragie.

Vaak (1%) worden ovariumcysten gemeld tijdens het begin van de behandeling met Decapeptyl.

Tijdens behandeling met triptoreline toonden enkele bijwerkingen een algemeen patroon van hypo-oestrogene voorvallen met betrekking tot een blokkade van hypofyseovarium, zoals slaapstoornis, hoofdpijn, veranderde stemming, vulvovaginale droogte, dyspareunie en verminderd libido. Pijnlijke borsten, spierspasmen, artralgie, gewichtstoename, misselijkheid, abdominale pijn, abdominaal ongemak, asthenie en episodes van wazig zien evenals stoornissen van het gezichtsvermogen kunnen optreden tijdens behandeling met Decapeptyl 0,1 mg/1 ml.

Er zijn enkele gevallen van lokale of algemene allergische reacties gemeld na een injectie met Decapeptyl.

MedDRA Systeem- orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10)	Soms ($\geq 1/1000$ tot <1/100)	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen		Infectie van de bovenste luchtwegen, faryngitis		
Immuunsysteemaan- doeningen				Overgevoeligheid
Psychische stoornissen			stemmingswisseling en, depressie	Slaapstoornis, , verminderd libido
Zenuwstelselaandoe- ningen	Hoofdpijn	Duizeligheid		
Oogaandoeningen				Gezichtsverlies, wazig zicht
Bloedvataandoeenin- gen		Opvliegers		
Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinumaandoe- ningen				Dyspneu
Maagdarmstelselaa- ndoeningen	Buikpijn, misselijkheid	Opgezette buik, braken		Abdominaal ongemak
Huid- en onderhuidaandoeenin- gen				Hyperhidrose, pruritus, huiduitslag, angio- oedeem, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoe- ningen		Rugpijn		Spierspasmen, artralgie
Zwangerschap, perinatale periode		Abortus		

en puerperium				
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding	Bekkenpijn, ovarieel hyperstimulatiesyndroom, dysmenorroe, ovariumcyste		Ovariumvergroting, menorrhagie, metrorragie, vulvovaginale droogte, dyspareunie, pijnlijke borsten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Ontsteking van de injectieplaats	Pijn op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, griepachtige ziekte		Asthenie, erytheem op de injectieplaats
Onderzoeken				Gewichtstoename

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Overdosering bij de mens kan resulteren in een verlengde werkingsduur. In geval van overdosering, dient de behandeling met Decapeptyl 0.1 mg/1 ml (tijdelijk) te worden gestopt. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd als gevolg van overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Gonadotropine-vrijzettend hormoon-analogen, ATC-code: L02AE04

Triptoreline (acetaat) is een synthetisch decapeptide en een analoog van het natuurlijke hypothalamus hormoon GnRH. Triptoreline heeft een langere werkingsduur dan het natuurlijke GnRH en heeft een bifasisch effect op hypofyse-niveau. Na een initiële grote plotselinge verhoging in LH en FSH spiegels, vermindert het circulerend LH en FSH door een desensitisatie van de hypofyse GnRH-receptor, hetgeen resulteert in een duidelijke reductie van gonadenproductie. De exacte werkingsduur van Decapeptyl 0,1 mg is niet vastgesteld maar de onderdrukking van de hypofyse blijft minimaal 6 dagen na staken van de toediening gehandhaafd. Na stoppen met Decapeptyl, treedt een verdere daling van circulerend LH op, waarbij de LH-spiegel na ongeveer 2 weken tot het basisniveau is teruggekeerd.

De Decapeptyl-geïnduceerde “down”-regulatie van de hypofyse kan de LH-piek voorkomen en daardoor de vroegtijdige ovulatie en/of folliculaire luteïnisering.

Het gebruik van de “down”-regulatie door een GnRH-agonist vermindert de frequentie van onvolbrachte cycli en verbetert de zwangerschapsfrequentie bij geassisteerde reproductietechnieken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische data wijzen op een bijna 100% volledige systemische biobeschikbaarheid van triptoreline na subcutane toediening van Decapeptyl. De eliminatie-halfwaardetijd van triptoreline is ongeveer 3-5 uur, wat erop wijst dat triptoreline binnen 24 uur is geëlimineerd en daarom niet

aanwezig zal zijn in de bloedcirculatie op het moment dat de overzetting van het embryo plaatsvindt. Metabolisatie tot kleinere peptiden en aminozuren gebeurt voornamelijk in de lever en nieren. Triptoreline wordt hoofdzakelijk uitgescheiden in de urine.

Klinische studies tonen aan dat het risico op cumulatie van triptoreline bij patiënten met ernstige lever- of nierfunctiestoornissen klein is (dwz de halfwaardetijd is ongeveer 8 uur bij deze patiënten).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Na langdurige toediening van triptoreline aan de rat wordt een toename van hypofysetumoren waargenomen. Hypofysetumoren in knaagdieren zijn ook bekend voor andere LHRH-analoga, vanwege de specifieke regulatie van het endocriene systeem bij knaagdieren die afwijkt van de regulatie bij de mens. De invloed van triptoreline op het ontstaan van hypofysaire afwijkingen bij de mens is onbekend en de waarneming die bij ratten is gezien is niet relevant bij de mens.

Triptoreline is niet teratogeen maar er zijn aanwijzingen dat het een vertraging van de embryo-foetale ontwikkeling en een vertraging van de bevalling bij ratten veroorzaakt.

Preklinische gegevens tonen geen bijzondere nadelen voor mensen, gebaseerd op herhaalde dosistoxiciteits- en genotoxiciteitsstudies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
IJsazijn (voor aanpassing van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een voorgevulde wegwerpspuit (glas) met een afsluitdopje (chlorobutyl rubber), injectieersysteem (polystyreen), geïntegreerde naald en stijve naaldbeschermhuls in verpakkingsgrootten van 7 of 28 stuks.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Injecteer de volledige inhoud van een voorgevulde wegwerpspuit subcutaan. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Geen bijzondere vereisten.

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

Ferring BV
Polarisavenue 130
2132 JX Hoofddorp
Nederland
Tel: 023 5680300

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 33462

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2008
Datum van laatste hernieuwing: 30 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1: 10 augustus 2019