

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Gonapeptyl Depot 3,75 mg poudre et solvant pour suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une seringue préremplie contient 3,75 mg de triptoréline (sous forme d'acétate de triptoréline) à mettre en suspension dans un ml de solvant pour suspension à base de sodium.

Après reconstitution, le produit contient 3,69 mg/ml de sodium, ce qui équivaut à 0,160 mmol/ml de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée, dans des seringues préremplies.

Apparence du produit :

Avant le mélange : poudre blanche à jaune pâle et liquide clair et incolore.

Après le mélange : suspension homogène et laiteuse, blanche à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hommes

Traitement du carcinome prostatique hormono-dépendant, localement avancé ou métastatique.

Femmes

Réduction préopératoire de la taille des myomes, afin de réduire les symptômes hémorragiques et la douleur chez les femmes ayant des myomes utérins symptomatiques.

Endométriose symptomatique confirmée à la laparoscopie, si l'inhibition de l'hormonogénèse ovarienne est indiquée dans la mesure où un traitement chirurgical n'est pas indiqué en première intention.

Enfants

Traitement de la puberté précoce d'étiologie centrale confirmée (chez les filles de moins de 9 ans et chez les garçons de moins de 10 ans).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le produit ne peut être utilisé que sous la surveillance d'un spécialiste adéquat, disposant des moyens requis permettant de contrôler régulièrement la réponse thérapeutique.

Le traitement des enfants par la triptoréline doit s'effectuer sous la surveillance générale de l'endocrinologue pédiatrique ou d'un pédiatre ou endocrinologue expérimenté dans le traitement de la puberté précoce centrale.

Il est important d'effectuer l'injection de la forme à libération prolongée en suivant scrupuleusement les instructions mentionnées dans la rubrique 6.6.

Après reconstitution, il faut injecter immédiatement la suspension.

Posologie et mode d'administration

La dose d'une seringue (soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline) s'injecte tous les 28 jours par voie sous-cutanée (par ex. dans la peau de l'abdomen, de la fesse ou de la cuisse) ou par voie intramusculaire profonde. On change l'endroit d'injection à chaque fois.

Hommes

Injection d'une seringue (soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline), une fois toutes les quatre semaines. Afin de maintenir l'inhibition des taux de testostérone, il est important de respecter le schéma d'administration d'une fois toutes les quatre semaines.

Femmes

– Myomes utérins et endométriose

Injection d'une seringue (soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline), une fois toutes les quatre semaines. Il faut débiter le traitement dans les 5 premiers jours du cycle.

Enfants

Au début du traitement, il faut déterminer la posologie sur base du poids corporel. Il faut administrer une injection de triptoréline les jours 0, 14 et 28. Ensuite, une injection toutes les quatre semaines. En cas d'effet insuffisant, on peut administrer les injections toutes les trois semaines. Il faut déterminer la posologie sur base du poids corporel, selon le tableau ci-dessous.

Poids corporel	Posologie
< 20 kg	1,875 mg (moitié de la dose)
20-30 kg	2,5 mg (2/3 de la dose)
> 30 kg	3,75 mg (dose complète)

Directives relatives aux groupes particuliers de patients

- Chez les patients âgés, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.
- Selon les données actuelles, chez les patients ayant une insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie ni d'allonger l'intervalle entre les doses.

Durée du traitement

– Carcinome prostatique

Le traitement par Gonapeptyl Depot est généralement un traitement de long terme.

– Myomes utérins et endométriose

La durée du traitement dépend de la sévérité initiale de l'endométriose, de l'évolution de ses symptômes cliniques (fonctionnels et anatomiques) et de l'évolution du volume des myomes utérins, déterminé par échographie pendant le traitement. Le résultat optimal s'obtient généralement après 3 à 4 injections.

En raison de l'effet éventuel sur la densité osseuse, le traitement ne peut pas durer plus de 6 mois (voir rubrique 4.4).

– Puberté précoce d'origine centrale (PPC)

Il faut arrêter le traitement en cas d'obtention d'un âge osseux de plus de 12 ans chez la fille et de plus de 13 ans chez le garçon.

4.3 Contre-indications

Générales

Hypersensibilité connue à la triptoréline, au poly-(D,L-lactide-co-glycolide), au dextran ou à l'un des excipients.

Hypersensibilité à l'hormone de libération des gonadotrophines (gonadolibérine, GnRH) ou à d'autres analogues de la GnRH.

Femmes

- grossesse,
- période d'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

L'utilisation d'agonistes de la GnRH peut induire une diminution de la densité minérale osseuse. Chez l'homme, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association avec un agoniste de la GnRH peut réduire la perte minérale osseuse.

Une prudence particulière est de mise chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires pour l'ostéoporose (p.ex. alcoolisme chronique, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments réduisant la densité minérale osseuse, p.ex. anticonvulsivants ou corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).

Dans de rares cas, le traitement par des agonistes de la GnRH peut révéler la présence d'un adénome hypophysaire gonadotrope auparavant inconnu. Ces patients peuvent présenter une apoplexie hypophysaire, caractérisée par l'apparition soudaine de céphalées, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.

Chez les patients traités par des agonistes de la GnRH tels que la triptoréline, il existe un risque accru de dépression, qui peut être sévère. Informer les patients à ce sujet et instaurer un traitement adéquat en cas d'apparition de symptômes.

Des modifications de l'humeur ont été rapportées. Les patients présentant une dépression avérée doivent être étroitement surveillés pendant le traitement.

Hommes

À l'instar des autres agonistes de la GnRH, la triptoréline peut provoquer une augmentation transitoire des taux sériques de testostérone au début du traitement. Il peut en résulter des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate au cours des premières semaines de traitement. Durant la phase initiale du traitement, il convient d'envisager d'administrer en sus un anti-androgène adapté afin de contrecarrer l'augmentation initiale des taux sériques de testostérone et l'aggravation des symptômes cliniques.

Un petit nombre de patients peuvent présenter une aggravation temporaire des signes et symptômes de leur cancer de la prostate (exacerbation tumorale) et une augmentation temporaire de la douleur liée au cancer (douleur métastatique), qui peuvent faire l'objet d'un traitement symptomatique.

Comme avec d'autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de survenue d'une compression médullaire ou d'une insuffisance rénale, il convient d'instaurer un traitement standard pour ces complications et, dans les cas extrêmes, il faut envisager une orchidectomie immédiate (castration chirurgicale). Un suivi attentif est indiqué au cours des

premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales, présentant un risque de compression médullaire et/ou atteints d'obstruction des voies urinaires.

Après castration chirurgicale, la triptoréline n'induit pas de diminution supplémentaire des taux sériques de testostérone.

L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique, induite soit par orchidectomie bilatérale soit par l'administration d'analogues de la GnRH, est associée à un risque accru de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fractures osseuses.

Le traitement inhibant la sécrétion androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Chez les patients avec des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant des médicaments concomitants susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice-risque, y compris le potentiel de torsades de pointes, avant d'instaurer le traitement par Gonapeptyl Depot.

De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que les patients peuvent présenter des modifications métaboliques (par exemple une intolérance au glucose, une stéatose hépatique) ou un risque accru d'affection cardiovasculaire pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Toutefois, les données prospectives n'ont pas confirmé l'existence d'un lien éventuel entre le traitement par un analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients présentant un risque élevé d'affections cardiovasculaires ou métaboliques doivent être soigneusement évalués avant d'instaurer le traitement et doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique.

L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système gonadique hypophysaire. La fonction redevient habituellement normale après l'arrêt du traitement. Les résultats des tests diagnostiques de la fonction gonadique hypophysaire réalisés pendant le traitement et après la fin du traitement par un analogue de la GnRH peuvent donc être faussés.

Femmes

Gonapeptyl Depot ne doit être prescrit qu'après avoir soigneusement établi l'indication (par ex. par laparoscopie).

Il faut exclure une grossesse avant de débiter le traitement.

Étant donné que les menstruations doivent s'arrêter pendant le traitement par Gonapeptyl Depot, les patientes doivent être invitées à prévenir leur médecin dans le cas où des menstruations régulières persisteraient.

Perte de densité minérale osseuse

L'utilisation d'agonistes de la GnRH est susceptible de provoquer une diminution de la densité minérale osseuse de 1% par mois en moyenne sur une période de six mois de traitement. Chaque réduction de 10% de la densité minérale osseuse est associée à un risque fracturaire environ deux à trois fois plus élevé. Par conséquent, le traitement sans add-back thérapie ne doit pas dépasser 6 mois. Après la fin du traitement, la perte osseuse est généralement réversible dans un délai de 6 à 9 mois.

Chez la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que la récupération de la perte osseuse survient après la fin du traitement.

Aucune donnée spécifique n'est disponible concernant les patients ayant une ostéoporose avérée ou des facteurs de risque pour l'ostéoporose (p.ex. alcoolisme chronique, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments réduisant la densité minérale osseuse, p.ex. anticonvulsivants ou corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition (p.ex. anorexie)). Étant donné qu'une diminution de la densité minérale osseuse aura vraisemblablement un effet délétère chez ces patients, il faut envisager le traitement par la triptoréline au cas par cas et ne l'instaurer que si les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques, après une évaluation extrêmement minutieuse. Il convient d'envisager l'adoption de mesures complémentaires visant à contrecarrer la diminution de la densité minérale osseuse.

– *Myomes utérins et endométriose*

La survenue d'une métrorragie au cours du traitement est anormale (sauf au cours du premier mois) et doit donner lieu à une vérification des taux plasmatiques d'œstrogènes. Si ces taux sont inférieurs à 50 pg/ml, il faut rechercher d'éventuelles lésions organiques associées. Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne se rétablit, c.-à-d. que les menstruations surviendront à nouveau dans les 7 à 12 semaines suivant la dernière injection.

Pendant le premier mois du traitement, il faut utiliser des méthodes contraceptives non hormonales car la libération initiale de gonadotrophines peut déclencher une ovulation. Il faut également utiliser ces méthodes à partir de la quatrième semaine suivant la dernière injection et jusqu'à la survenue des menstruations, ou jusqu'à l'utilisation d'une autre méthode contraceptive.

Pendant le traitement des myomes utérins, il faut mesurer régulièrement les dimensions de l'utérus et des myomes, par ex. au moyen de l'échographie. Dans des cas isolés, une réduction rapide et disproportionnelle de la taille de l'utérus par rapport à la réduction du tissu du myome a donné lieu à la survenue d'hémorragies et à une septicémie.

Seuls quelques cas d'hémorragies ont été rapportés chez des patientes présentant des fibromes sous-muqueux après un traitement par un analogue de la GnRH. Dans la plupart des cas, l'hémorragie est survenue 6 à 10 semaines après l'instauration du traitement.

Enfants

L'âge chronologique au début du traitement doit être inférieur à 9 ans chez les filles et inférieur à 10 ans chez les garçons.

Chez les jeunes filles, la stimulation ovarienne initiale observée lors de l'instauration du traitement, suivie par la privation œstrogénique induite par le traitement, peuvent provoquer des saignements vaginaux d'intensité légère ou modérée au cours du premier mois.

Après l'arrêt de la thérapie, le développement des caractères sexuels secondaires se poursuivra. Les informations concernant la fertilité future sont encore limitées. Chez la plupart des filles, les menstruations surviendront en moyenne un an après l'arrêt du traitement et seront de caractère régulier dans la plupart des cas.

La densité minérale osseuse (DMO) peut diminuer au cours d'un traitement par un agoniste de la GnRH pour puberté centrale précoce. Toutefois, après la fin du traitement, l'augmentation postérieure de la masse osseuse est préservée et la masse osseuse maximale obtenue à la fin de l'adolescence ne semble pas affectée par le traitement.

Après l'arrêt du traitement par GnRH, il est vrai qu'on observe un glissement de la tête fémorale. On suspecte que la théorie expliquant cet effet soit la suivante : pendant le traitement par agonistes de la GnRH, la présence de faibles concentrations d'œstrogènes fragilise le disque épiphysaire. Après l'arrêt du traitement, l'augmentation de la vitesse de croissance donne donc lieu à une réduction de la force de levier nécessaire au déplacement de l'épiphyse.

Le traitement des enfants atteints de tumeurs cérébrales progressives doit s'effectuer sur la base d'une évaluation individuelle soigneuse des risques et des bénéfices.

Il faut exclure une pseudo puberté précoce (tumeur ou hyperplasie gonadique ou surrénale) et une puberté précoce non dépendante de la gonadotrophine (toxicode testiculaire, hyperplasie familiale des cellules de Leydig).

Chez l'adulte et l'enfant, on a rapporté la survenue de réactions allergiques et anaphylactiques, incluant tant des réactions locales à l'endroit d'injection que des réactions systémiques. La pathogenèse de ces réactions n'est pas élucidée. La fréquence de survenue de ces réactions est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

Hypertension intracrânienne idiopathique

Une hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumor cerebri) a été signalée chez des patients pédiatriques recevant de la triptoréline. Les patients doivent être avertis des signes et des symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment des céphalées sévères ou récurrentes, des troubles de la vision et des acouphènes. En cas d'hypertension intracrânienne idiopathique, l'arrêt de la triptoréline doit être envisagé.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque la triptoréline est administrée concomitamment avec des médicaments agissant sur la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines, il est recommandé d'être prudent et de surveiller le statut hormonal du patient.

Étant donné que le traitement inhibant la sécrétion androgénique peut allonger l'intervalle QT, il convient d'évaluer soigneusement l'utilisation concomitante de Gonapeptyl Depot avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les médicaments antiarythmiques de classe IA (p.ex. quinidine et disopyramide) ou de classe III (p.ex. amiodarone, sotalol, dofétilide et ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques ... (voir rubrique 4.4).

Aucune étude formelle d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. On ne peut exclure la possibilité d'interactions avec des médicaments couramment utilisés, y compris les médicaments libérant de l'histamine.

4.6 Grossesse et allaitement

Avant d'instaurer le traitement, les femmes potentiellement fécondes doivent faire l'objet d'un examen approfondi afin d'exclure toute grossesse.

Des données très limitées concernant l'utilisation de triptoréline pendant la grossesse n'indiquent aucun risque accru de malformations congénitales. Néanmoins, les études de suivi de long terme sont beaucoup trop limitées. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement post-natal, mais indiquent une toxicité fœtale et un retard de l'accouchement. Sur base des effets pharmacologiques, on ne peut exclure un effet néfaste sur la grossesse et la descendance et Gonapeptyl Depot ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Pendant le traitement, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace jusqu'à ce que les règles reviennent.

On ignore si la triptoréline s'élimine dans le lait maternel. Vu la possibilité d'effets indésirables de la triptoréline chez le nourrisson, il faut interrompre l'allaitement avant et pendant le traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée si le patient ressent des étourdissements, une somnolence et des troubles visuels, symptômes qui peuvent soit être des effets indésirables du traitement soit résulter de la maladie sous-jacente.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par triptoréline durant les études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés ci-dessous. Suite à une réduction des concentrations de testostérone ou d'œstrogènes, on s'attend à ce que la plupart des patients présentent des effets indésirables, dont les plus fréquents consistent en des bouffées vasomotrices (chez 30% des hommes et chez 75 à 100% des femmes). De plus, il faut s'attendre également à la survenue d'une impuissance et d'une diminution de la libido chez 30 à 40% des hommes, ainsi qu'à la survenue d'hémorragies intercurrentes, de sueurs, d'une sécheresse vaginale et/ou d'une dyspareunie, d'une diminution de la libido et de troubles de l'humeur chez plus de 10% des femmes.

Étant donné que les concentrations de testostérone augmentent durant la première semaine du traitement, une aggravation des symptômes et des plaintes peut survenir (par exemple : obstruction urinaire, douleurs osseuses dues à la présence de métastases, compression médullaire, fatigue musculaire et œdème lymphatique des jambes). Dans certains cas, une obstruction des voies urinaires induit une altération de la fonction rénale. On observe également une compression neurologique s'accompagnant d'une asthénie et de paresthésies au niveau des jambes.

Tolérance générale chez l'homme (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")
Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de traitements par la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques escomptés : augmentation initiale des taux de testostérone, suivie d'une suppression quasi complète de la testostérone. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur (50% des patients), une dysfonction érectile et une diminution de la libido.

Les effets indésirables suivants, considérés comme ayant au moins un lien potentiel avec le traitement par la triptoréline, ont été rapportés. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

Système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Hommes				
Infections et infestations				rhinopharyngite
Affections du système immunitaire		hypersensibilité	réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			diminution de l'appétit	augmentation de l'appétit, goutte, diabète sucré
Affections psychiatriques	diminution de la libido	modifications de l'humeur, humeur dépressive, dépression, troubles du sommeil		insomnies, confusion, diminution des activités, euphorie, anxiété, perte de libido
Affections du système nerveux		céphalées		étourdissements, paresthésie, troubles de la mémoire, dysgueusie,

Système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
				somnolence, dystasie
Affections oculaires				sensation oculaire anormale, troubles visuels, vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe				acouphène, vertige
Affections vasculaires	bouffées vasomotrices		affections emboliques, hypertension	hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			aggravation de l'asthme	dyspnée, orthopnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales		nausées	douleur au niveau de l'abdomen supérieur, sécheresse buccale	douleurs abdominales, constipation, diarrhée, vomissements, distension abdominale, flatulences, gastralgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		hyperhidrose	hypotrichose, alopecie	acné, prurit, éruption cutanée, vésicules, œdème de Quincke, purpura, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs osseuses	myalgies, arthralgies		douleurs rachidiennes, douleurs musculosquelettiques, douleurs dans les extrémités, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, rigidité articulaire, gonflement articulaire, rigidité musculosquelettique, arthrose
Affections du rein et des voies urinaires	dysurie			
Affections des organes de reproduction et du sein	dysfonction érectile	gynécomastie	atrophie testiculaire	douleur mammaire, douleur testiculaire, absence d'éjaculation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, irritabilité		asthénie, érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection, œdème, douleur, frissons, douleur thoracique, syndrome grippal, pyrexie, malaise
Investigations			augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase, augmentation des taux sanguins de	augmentation de la créatininémie, augmentation de la tension artérielle, augmentation du taux d'urée sanguine,

Système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
			gamma-glutamyltransférase, d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase, prise de poids, perte de poids	augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline, augmentation de la température corporelle, allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4 et 4.5)

La triptoréline provoque une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone au cours de la première semaine qui suit la première injection de la formulation à libération prolongée. Suite à cette augmentation initiale des taux circulants de testostérone, un faible pourcentage de patients ($\leq 5\%$) peut présenter une aggravation transitoire des signes et des symptômes du cancer de la prostate (poussée tumorale), qui se manifeste habituellement par une augmentation des symptômes urinaires ($< 2\%$) et des douleurs métastatiques (5%), qui peuvent faire l'objet d'une prise en charge symptomatique. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent habituellement en une à deux semaines.

Des cas isolés d'exacerbation des symptômes liés à la maladie, tels qu'une obstruction de l'urètre ou une compression médullaire par des métastases, ont été observés. Par conséquent, les patients présentant des lésions métastatiques vertébrales et/ou une obstruction des voies urinaires supérieures ou inférieures doivent être étroitement surveillés au cours des premières semaines de traitement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

L'utilisation d'agonistes de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate peut être associée à une perte osseuse accrue, pouvant induire une ostéoporose et augmenter le risque de fractures osseuses.

Tolérance générale chez la femme (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi")
Suite à une diminution des taux d'œstrogènes, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (escomptés chez 10% des femmes ou plus) étaient les suivants : céphalées, diminution de la libido, troubles du sommeil, modifications de l'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, douleur abdominale, sécheresse vulvo-vaginale, hyperhidrose, bouffées de chaleur et asthénie.

Les effets indésirables suivants, considérés comme ayant au moins un lien potentiel avec le traitement par la triptoréline, ont été rapportés. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

Système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Femmes				
Affections du système immunitaire		hypersensibilité	réaction anaphylactique	
Affections psychiatriques	diminution de la libido, modifications de l'humeur, troubles du sommeil	humeur dépressive, dépression		confusion, anxiété
Affections du système nerveux	céphalées		paresthésies	étourdissements
Affections oculaires			troubles de la vision	vision floue
Affections de l'oreille et du labyrinthe				vertige
Affections vasculaires	bouffées vasomotrices			

Système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				dyspnée
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale	nausées		gêne abdominale, diarrhée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	hyperhidrose			prurit, éruption cutanée, œdème de Quincke, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs osseuses	myalgies, arthralgies	douleurs dorsales	affections osseuses ^(*) , spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	hémorragie vaginale/petites pertes de sang (spotting), sécheresse vaginale, dyspareunie, dysménorrhée, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne			douleur mammaire, ménorragie, métrorragie, aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	asthénie	fatigue, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, irritabilité		érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection, pyrexie, malaise
Investigations			augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase, augmentation des taux sanguins de gamma-glutamyltransférase d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase, augmentation des taux de cholestérol	augmentation de la tension artérielle, prise de poids, perte de poids

(*) Une légère perte osseuse trabéculaire peut survenir. Elle est généralement réversible dans les 6 à 9 mois suivant l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Au début du traitement, les symptômes d'endométriose (incluant douleur pelvienne et dysménorrhée) peuvent être très fréquemment (≥ 10%) exacerbés lors de l'augmentation initiale transitoire des taux plasmatiques d'œstradiol. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement en une ou deux semaines.

Des hémorragies génitales, y compris une ménorragie et une métrorragie, peuvent survenir au cours du mois qui suit la première injection.

Une hypertrophie ovarienne et une douleur pelvienne et/ou abdominale peuvent être observées.

Tolérance générale chez l'enfant (voir rubrique “Mises en garde spéciales et précautions d’emploi”)

Système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Enfants				
Affections du système immunitaire			réaction anaphylactique	hypersensibilité
Affections psychiatriques		Modifications de l'humeur, dépression		instabilité émotionnelle, nervosité
Affections du système nerveux				céphalées, hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumor cerebri) (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires				vision floue, troubles visuels
Affections vasculaires				bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				épistaxis
Affections gastro-intestinales			vomissements, nausées	gêne abdominale, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				éruption cutanée, œdème de Quincke, urticaire, alopecie, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques				épiphysiolyse ^(*) , myalgies
Affections des organes de reproduction et du sein			hémorragie et sécrétions vaginales	hémorragie génitale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection, malaise, douleur, douleur au site d'injection
Investigations				augmentation de la tension artérielle, prise de poids

(*) On mentionne quelques cas d'épiphysiolyse de la tête fémorale pendant l'utilisation de triptoréline.

On rapporte des cas d'augmentation de volume d'adénomes hypophysaires préexistants pendant le traitement par agonistes de la LH-RH. Néanmoins, cet effet n'a encore jamais été observé pendant le traitement par triptoréline.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (www.afmps.be)

Division Vigilance : Site internet : notifier.unef.fed.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Au sujet d'un surdosage en triptoréline, l'expérience existante s'avère insuffisante pour permettre d'en tirer des conclusions concernant les éventuels effets indésirables. En raison du conditionnement et de la forme pharmaceutique, on ne s'attend à la survenue d'aucun surdosage.

En cas de survenue d'un surdosage, un traitement symptomatique est indiqué.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de la gonadoréline.
Code ATC : L02AE04.

La triptoréline est un décapeptide synthétique et un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (gonadoréline, GnRH). La GnRH est un décapeptide synthétisé dans l'hypothalamus. Au niveau de l'hypophyse, elle régule la biosynthèse et la libération des gonadotrophines LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone de stimulation folliculaire). Par rapport à une dose correspondante de gonadoréline, la triptoréline stimule plus fortement la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH, et sa durée d'action est plus longue. L'augmentation des taux de LH et de FSH donnera initialement lieu à une élévation des concentrations sériques de testostérone chez les hommes ou d'œstrogènes chez les femmes. L'administration prolongée d'un agoniste de la GnRH induit une inhibition de la libération hypophysaire de LH et FSH. Cette inhibition donne lieu à une réduction de la stéroïdogenèse, ce qui induira une diminution des concentrations sériques d'œstradiol chez les femmes et de testostérone chez les hommes, à un niveau observé respectivement en cas de ménopause ou de castration, c'est-à-dire à un état d'hypogonadisme hypogonadotrope. Chez les enfants atteints de puberté précoce, les concentrations d'œstradiol ou de testostérone diminueront à un niveau prépubertaire. Les concentrations plasmatiques de DHEAS (sulfate de dihydroépiandrostènedione) ne se modifient pas. Sur le plan thérapeutique, ceci donne lieu à une réduction de la croissance des tumeurs prostatiques sensibles à la testostérone chez l'homme, et à une réduction des myomes utérins œstrogénodépendants et des foyers d'endométriose chez la femme. Concernant les myomes utérins, un résultat thérapeutique maximal s'observe chez les femmes présentant une anémie (taux d'hémoglobine égal ou inférieur à 8 g/dl). Chez les enfants atteints de puberté précoce centrale, le traitement par triptoréline donne lieu à une inhibition de la sécrétion de gonadotrophines, d'œstradiol et de testostérone à des niveaux prépubertaires. Ceci induit un arrêt ou même une régression des symptômes pubertaires et une augmentation de la taille adulte prédite des enfants atteints de puberté précoce centrale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration intramusculaire de Gonapeptyl Depot, les concentrations plasmatiques de triptoréline dépendent de la (lente) dégradation du polymère poly-(D,L-lactide-co-glycolide). Le mécanisme de dégradation inhérent à cette forme galénique permet cette libération lente de triptoréline à partir du

polymère.

Après administration i.m. ou s.c. d'une forme dépôt de triptoréline (microcapsules à libération prolongée), on observe une augmentation rapide des concentrations plasmatiques de triptoréline, avec une valeur maximale atteinte au cours des premières heures. Ensuite, les concentrations de triptoréline diminuent considérablement dans les 24 heures. Le jour 4, les valeurs atteignent un second maximum, avec une nouvelle réduction des valeurs sous le seuil de détection, selon une cinétique bi-exponentielle après 44 jours. Après des injections s.c., l'augmentation des taux de triptoréline est plus progressive et les concentrations atteintes sont légèrement plus faibles qu'après des injections i.m. Après injection s.c., la réduction des concentrations de triptoréline est plus lente, avec des valeurs diminuant sous le seuil de détection après 65 jours.

Pendant le traitement de 6 mois et en cas d'une administration tous les 28 jours, on n'a démontré aucune accumulation de la triptoréline, pour les deux voies d'administration. Après administration i.m. ou s.c., les concentrations plasmatiques de triptoréline diminuaient jusqu'à environ 100 pg/ml avant l'administration suivante (valeurs médianes). On suppose que la fraction non systémique disponible de triptoréline est métabolisée à l'endroit d'injection, par exemple par les macrophages.

Au niveau de l'hypophyse, la triptoréline systémique disponible est inactivée par clivage N-terminal par la pyroglutamyl-peptidase et par une endopeptidase neutre. Au niveau du foie et des reins, la triptoréline est dégradée en peptides biologiquement inactifs et en acides aminés.

Quarante minutes après la fin d'une perfusion de 100 µg de triptoréline (en une heure), 3 à 14% de la dose administrée s'éliminent déjà par voie rénale.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, il ne semble pas nécessaire d'adapter ni d'individualiser le traitement par triptoréline, vu l'importance négligeable de la voie d'élimination rénale et de la marge thérapeutique importante de la triptoréline comme substance active.

Biodisponibilité :

Hommes

La biodisponibilité systémique de la substance active triptoréline, à partir du dépôt intramusculaire, est de 38,3% au cours des 13 premiers jours. La libération ultérieure est linéaire et est d'en moyenne 0,92% de la dose par jour. Après administration s.c., la biodisponibilité correspond à 69% de la biodisponibilité par voie i.m.

Femmes

Après 27 jours de test, il est possible de détecter 35,7% de la dose administrée, avec une libération de 25,5% au cours des 13 premiers jours et une libération ultérieure linéaire d'en moyenne 0,73% de la dose par jour.

Généralités

Le calcul de paramètres cinétiques dépendant du modèle ($t_{1/2}$, K_{el} , etc.) est impossible pour les formulations se caractérisant par une libération fortement prolongée de la substance active.

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez le rat, suite à une administration prolongée de triptoréline, on observe une incidence accrue des tumeurs hypophysaires. Cet effet ne s'observe pas chez la souris. Chez l'être humain, on ignore l'influence de la triptoréline sur l'apparition d'anomalies hypophysaires. On considère que cette observation n'est pas pertinente pour l'être humain. On sait également que d'autres analogues de la LHRH peuvent induire l'apparition de tumeurs hypophysaires chez les rongeurs. On a démontré que triptoréline est toxique pour l'embryon/le fœtus, et qu'elle induit un ralentissement du développement embryonnaire/fœtal et de la parturition chez le rat. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'administration intramusculaire ou sous-cutanée unique de Gonapeptyl Depot ou du solvant a induit une réaction immunitaire tardive à l'endroit d'injection. Dans les huit semaines, ces réactions tardives étaient disparues après injection intramusculaire, mais n'avaient que faiblement régressé après injection sous-cutanée. Après injection intraveineuse, la tolérance locale de Gonapeptyl Depot était limitée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Une seringue préremplie de poudre contient :

Poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

Dicaprylocaprate de propylèneglycol

Une seringue préremplie contenant un ml du solvant contient :

Dextran 70

Polysorbate 80

Chlorure de sodium

Phosphate de sodium dihydrate

Hydroxyde de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Suspension reconstituée : 3 minutes.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). À conserver les seringues préremplies dans l'emballage extérieur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : seringue préremplie.

Solvant : seringue préremplie.

Seringues préremplies (verre borosilicate (type I, clair) munies d'un bouchon noir en chlorobutyle (bouchon-piston de type I) et d'un connecteur (polypropylène) et une aiguille d'injection.

Conditionnements :

1 seringue préremplie (poudre) avec 1 seringue préremplie (solvant).

3 seringues préremplies (poudre) avec 3 seringues préremplies (solvant).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

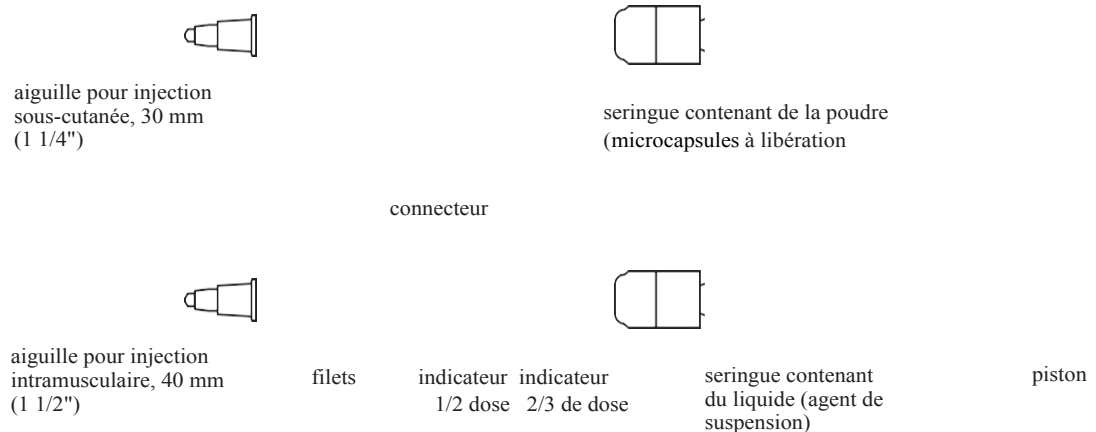
INDICATIONS D'UTILISATION



Information importante :

1. Conserver Gonapeptyl Depot dans son emballage au réfrigérateur.
2. Injecter Gonapeptyl Depot dans les 3 minutes après reconstitution.

Aperçu des éléments de Gonapeptyl Depot



1. Préparation

Pour garantir une préparation correcte de la suspension, il faut suivre scrupuleusement les instructions suivantes :

- | A | B | C |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Sortir la boîte de Gonapeptyl Depot du réfrigérateur.• Ouvrir l'emballage du connecteur et enlever le | <ul style="list-style-type: none">• Dévisser le capuchon de la seringue contenant de la poudre. Tenir la seringue avec l'extrémité vers le haut pour éviter de renverser de | <ul style="list-style-type: none">• Visser la seringue contenant de la poudre sur l'un des filets du connecteur en allant jusqu'au bout. |

connecteur.

la poudre.



Ne pas toucher les filets du connecteur.



Ne pas enfoncer le piston.

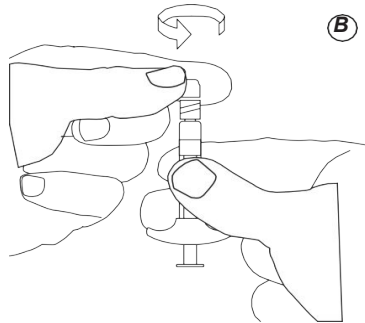


Toujours fixer la seringue contenant de la poudre au connecteur avant de fixer la seringue contenant du liquide.

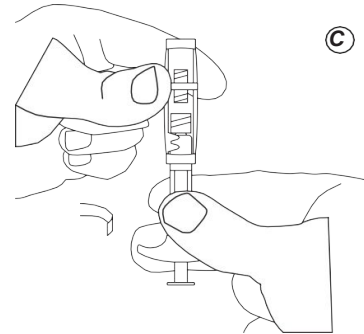
(A)



(B)



(C)



D

- Dévisser le capuchon de la seringue contenant du liquide. Tenir la seringue avec l'extrémité vers le haut pour éviter de renverser du liquide.

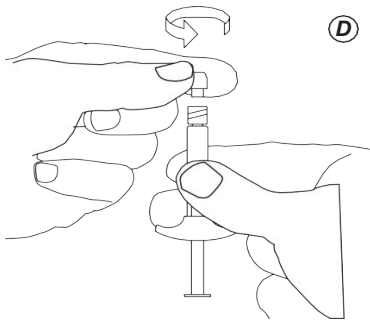


Ne pas enfoncer le piston.

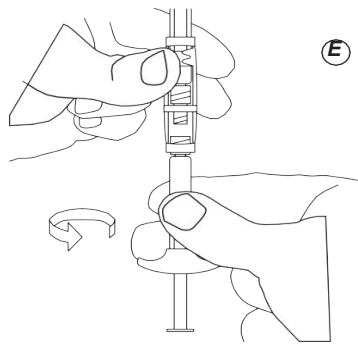
E

- Visser la seringue contenant du liquide sur l'autre filet du connecteur en allant jusqu'au bout.

(D)



(E)



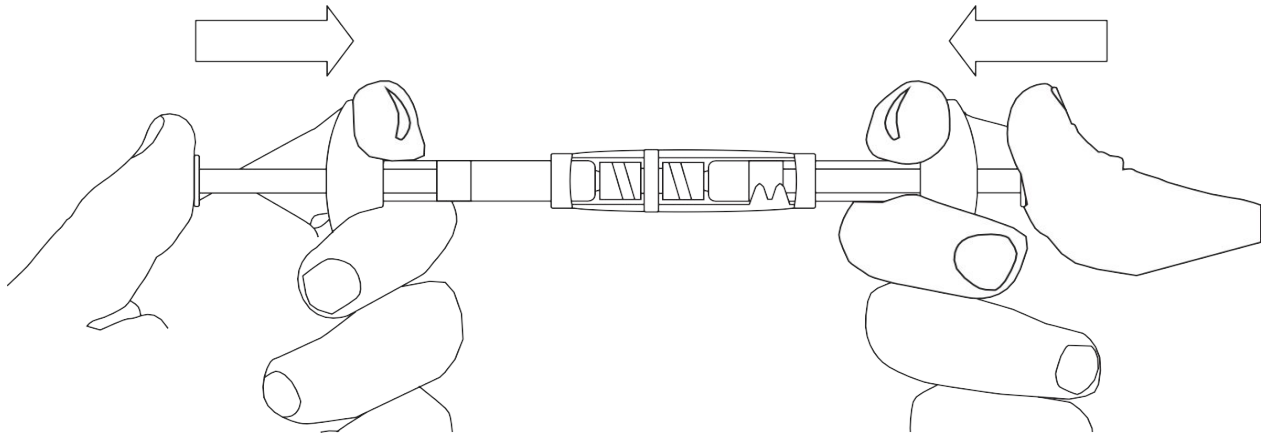
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

2. Reconstitution

Pour mélanger la suspension :

- Injecter tout le liquide dans la seringue contenant de la poudre.

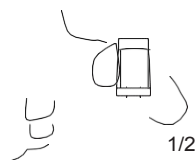
- Pousser lentement la suspension dans les deux seringues en faisant un mouvement de va-et-vient jusqu'à obtenir une suspension homogène de couleur blanc laiteux à jaune pâle. Tenir les seringues droites; ne pas les plier.



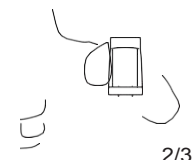
1/2 ou 2/3 de la dose pour les enfants :

Utiliser les indicateurs de dose sur le connecteur pour mesurer 1/2 ou 2/3 de la dose :

- Vérifier que la suspension se trouve dans la seringue vissée à la partie du connecteur **sans** indicateurs de dose.
- Tenir les seringues en position verticale, la seringue contenant la suspension en haut.
- Attendre quelques secondes que de la mousse se sépare
- Tirer lentement le piston de la seringue vide vers le bas jusqu'à ce que la suspension atteigne l'indicateur de 1/2 dose ou de 2/3 de la dose.



1/2 DOSE



2/3 DE LA DOSE

3. Injection

- Dévisser la seringue contenant la suspension prête à être injectée du connecteur.
- Insérer l'aiguille dans la seringue.
- Injecter la solution dans les 3 minutes.

Utiliser dans
les 3 minutes

Gonapeptyl Depot n'est à usage unique et toute suspension non utilisée doit être éliminée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ferring N.V., The Crescent Business Center
Lenniksebaan 451, B-1070 Anderlecht

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Belgique
BE230027

Luxembourg
2002020033

- 0313439 : 1 x 1 seringue préremplie (poudre) avec 1 x 1 seringue préremplie (solvant).
- 0313442 : 1 x 3 seringues préremplies (poudre) avec 1 x 3 seringues préremplies (solvant).

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

27 mars 2001 –

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 08/2024.

Date d'approbation : 12/2024.