

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg poudre et solvant pour suspension injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon avec de la poudre : pamoate de triptoréline correspondant à 15 mg de triptoréline (15 mg de principe actif par flacon d'injection permettent d'administrer une dose effective de 11,25 mg).

Pour la liste complète des excipients : voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cancer de la prostate

- Traitement du cancer de la prostate hormonosensible localement avancé ou métastatique.
- En traitement néo-adjuvant, concomitant ou adjuvant à la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé (voir également rubrique 5.1)

Endométriose

Endométriose génitale et extra génitale (stade I à IV).

Le traitement ne peut être administré pendant plus de 6 mois (voir rubrique 4.8). On déconseille une deuxième cure de traitement par la triptoréline ou tout autre analogue de la GnRH.

Puberté précoce d'origine centrale

Avant l'âge de 8 ans chez la fille et de 10 ans chez le garçon.

4.2 Posologie et mode d'administration

Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg doit être administré par un professionnel de la santé disposant des compétences adéquates. La réponse thérapeutique doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Posologie

Cancer de la prostate

Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg s'administre sous la forme d'une seule injection intramusculaire ou sous-cutanée tous les 3 mois (voir rubrique 5.1). Le traitement par Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg est généralement une thérapie à long terme. Il est recommandé de consulter régulièrement les directives cliniques spécifiques à ce sujet.

Endométriose

Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg s'administre sous la forme d'une seule injection intramusculaire tous les 3 mois.

Le traitement sera instauré au cours des cinq premiers jours du cycle menstruel.

Durée du traitement : celle-ci dépend de la gravité initiale de l'endométriose et de l'observation des

modifications (fonctionnelles et anatomiques) de la situation clinique pendant le traitement. En principe, l'endométriose doit être traitée pendant 3 mois au minimum et 6 mois au maximum. Il est déconseillé de commencer une deuxième cure de traitement par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH. Chez les patientes avec une endométriose traitée par les analogues de la GnRH, il a été montré que l'ajout d'une *add-back therapy* (ABT –un œstrogène et un progestatif) réduisait la perte de densité minérale osseuse et les symptômes vasomoteurs. Par conséquent, le cas échéant, l'ABT doit être administrée en association à l'analogue de la GnRH en tenant compte des risques et des bénéfices de chaque traitement.

Population pédiatrique

Puberté précoce d'origine centrale

Chez les enfants, le traitement par triptoréline doit s'effectuer sous la supervision générale d'un endocrinologue pédiatrique ou d'un pédiatre ou d'un endocrinologue expérimenté dans le traitement de la puberté précoce d'origine centrale.

Enfants de plus de 20 kg de poids corporel : une injection intramusculaire de triptoreline LP 11,25 mg administrée tous les 3 mois.

Le traitement doit être arrêté aux alentours de l'âge physiologique de la puberté chez les garçons et les filles, et il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement chez les filles présentant une maturation osseuse correspondant à un âge de plus de 12-13 ans. Les données disponibles sont limitées concernant le moment optimal pour arrêter le traitement chez les garçons en fonction de l'âge osseux, mais il est conseillé d'arrêter le traitement chez les garçons présentant une maturation osseuse correspondant à un âge de 13-14 ans.

Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. L'administration sous-cutanée n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Mode d'administration

Il est important que l'injection intramusculaire ou sous-cutanée de la formulation « à libération prolongée » soit réalisée en respectant scrupuleusement les instructions fournies à la rubrique 6.6 et dans la notice.

Mettre la poudre en suspension dans le solvant spécifique. Agiter doucement le flacon jusqu'à l'obtention d'un mélange laiteux.

Injecter immédiatement la suspension après la reconstitution.

Comme c'est le cas avec d'autres médicaments administrés par injection, le site d'injection doit être modifié périodiquement.

Signaler toute injection incomplète menant à la perte d'un volume de suspension supérieur au volume résiduel habituellement présent dans la seringue.

Parce que Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg est une suspension de microsphères, l'injection intravasculaire involontaire est absolument à éviter.

Populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est diminuée.

La sécurité et l'efficacité de l'administration sous-cutanée ne sont PAS établies au sein de la population pédiatrique et chez les patientes atteintes d'endométriose. Aucune recommandation ne peut donc être émise concernant la posologie à utiliser chez ces patients.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la GnRH, aux agonistes de la GnRH (dont triptoréline) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'injection sous-cutanée ne doit PAS être utilisée pour traiter l'endométriозe ou la puberté précoce d'origine centrale.

L'utilisation d'agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse. Chez l'homme, des résultats préliminaires indiquent que l'utilisation d'un biphosphonate 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 supplémentaires de risque d'ostéoporose (par exemple : abus chronique d'alcool, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments qui diminuent la densité minérale osseuse, comme les antiépileptiques ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition). Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose du traitement antihypertenseur chez des patients qui reçoivent un analogue GnRH.

Dans de rares cas, un traitement par des agonistes de la GnRH peut mettre à jour la présence d'un adénome hypophysaire gonadotrope inconnu auparavant. Ces patients peuvent présenter une apoplexie hypophysaire caractérisée par des maux de tête d'apparition brutale, des vomissements, des troubles de la vision et une ophtalmoplégie.

Les patients traités par des agonistes de la GnRH comme la triptoréline présentent un risque accru de développement d'une dépression (qui peut être sévère).

Les patients doivent être informés sur les effets indésirables potentiels (p. ex. dépression, symptômes liés à une carence en testostérone ou à une augmentation aigüe des taux de testostérone...) en vue de pouvoir traiter à temps et d'une manière adéquate les symptômes éventuels.

Les patients avec une dépression connue doivent être étroitement suivis pendant le traitement.

La prudence est requise lors de l'injection intramusculaire chez les patients sous anticoagulants en raison du risque potentiel d'hématomes à l'endroit de l'injection.

Des convulsions ont été rapportées avec les analogues de la GnRH, en particulier chez les femmes et les enfants. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque de convulsions (tels que des antécédents d'épilepsie, des tumeurs intracrâniennes ou un traitement concomitant avec des médicaments connus pour présenter un risque de crises convulsives). Des convulsions ont également été rapportées chez des patients ne présentant pas de tels facteurs de risque.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Hommes

Cancer de la prostate

Au début du traitement, la triptoréline, comme d'autres agonistes de la GnRH, induit une augmentation passagère de la testostéronémie. Par conséquent, une aggravation transitoire des signes et des symptômes d'un cancer de la prostate peut occasionnellement survenir au cours des premières semaines du traitement. Pendant la phase initiale du traitement, il faudra envisager d'administrer de façon supplémentaire un anti-androgène approprié pour contrecarrer l'augmentation initiale de la testostéronémie et l'aggravation des symptômes cliniques.

Un petit nombre de patients peuvent ressentir une aggravation temporaire des signes et des symptômes de leur cancer de la prostate (flambée de la tumeur) et une augmentation temporaire des douleurs liées au cancer (douleurs métastatiques). Ceux-ci peuvent être traités de façon symptomatique.

Comme c'est le cas avec d'autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction urétrale ont été observés. Si une compression médullaire ou une altération rénale survient, le traitement standard de ces complications devra être instauré et dans les cas extrêmes, il faudra envisager une orchidectomie (castration chirurgicale) immédiate. Un suivi étroit est indiqué pendant les premières semaines du traitement, tout particulièrement chez les patients souffrant de métastases vertébrales, avec un risque de compression médullaire, et chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires.

Après une castration chirurgicale, la triptoréline n'induit pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie. Une fois les valeurs de castration atteintes pour la testostérone à la fin du premier mois, les taux sériques de testostérone sont maintenus tant que les patients reçoivent leur injection tous les 28 jours.

L'efficacité du traitement peut être contrôlée en mesurant les taux sériques de testostérone et d'antigène prostatique spécifique.

Une privation androgénique de longue durée, soit par orchidectomie bilatérale, soit par administration d'analogues de la GnRH, s'accompagne d'un risque accru de perte osseuse et peut entraîner une ostéoporose et une augmentation du risque de fracture osseuse.

Un traitement de privation androgénique peut allonger l'intervalle QT.

Chez les patients qui ont des antécédents ou des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients qui reçoivent des médicaments concomitants qui pourraient allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfices/risques, y compris la possibilité de torsades de pointes, avant d'instaurer un traitement par Decapeptyl SR 11,25 mg.

De plus, il ressort de données épidémiologiques que des patients peuvent présenter des modifications métaboliques (par exemple une intolérance glucidique, une stéatose hépatique) ou un risque accru de maladies cardiovasculaires pendant un traitement par privation androgénique. Toutefois, des données prospectives n'ont pas confirmé l'existence d'un lien entre un traitement par des analogues de la GnRH et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients présentant un risque élevé de maladies métaboliques ou cardiovasculaires doivent être soigneusement examinés avant le commencement du traitement et suivis de façon adéquate pendant le traitement de privation androgénique.

Une modification du style de vie et de l'alimentation ainsi que l'activité physique peuvent améliorer certains effets secondaires.

L'administration de triptoréline à des doses thérapeutiques entraîne une inhibition de l'axe hypophysogonadique. Le fonctionnement normal est habituellement restauré à l'arrêt du traitement. Des tests diagnostiques de l'axe hypophysogonadique menés durant le traitement et après arrêt du traitement par des analogues de la GnRH peuvent dès lors donner des résultats erronés.

Du fait de la suppression androgénique, le traitement par les analogues de la GnRH peut augmenter le risque d'anémie. Ce risque doit être évalué chez les patients traités et pris en charge de façon appropriée.

Femmes

Au moment de prescrire la triptoréline, il est nécessaire de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte.

L'utilisation d'agonistes de la GnRH induit une diminution de la densité minérale osseuse, atteignant en moyenne 1% par mois sur une période de traitement de six mois. Toute réduction de 10% de la densité minérale osseuse s'accompagne d'une multiplication par deux voire trois du risque fracturaire.

On ne dispose pas de données spécifiques pour les patients atteints d'ostéoporose avérée ou présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : abus chronique d'alcool, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments qui diminuent la densité minérale osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition, par exemple anorexie mentale). Etant donné qu'une diminution de la densité minérale osseuse est susceptible d'être plus délétère chez ces patients, un traitement par la triptoréline ne sera envisagé qu'au cas par cas et ne sera instauré que si les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques, après une évaluation très prudente. Des mesures supplémentaires destinées à corriger la perte de densité minérale osseuse devront être envisagées.

Endométriose

Les agonistes de la GnRH ne sont pas recommandés chez les patientes âgées de moins de 18 ans. Une attention particulière doit être accordée aux adolescentes et aux jeunes femmes (en particulier de moins de 16 ans) qui n'ont peut-être pas atteint leur densité osseuse maximale.

Chez les patientes avec une endométriose traitée par les analogues de la GnRH, il a été montré que l'ajout d'une *add-back-therapy* (ABT - un œstrogène et un progestatif) réduisait la perte de densité minérale osseuse et les symptômes vasomoteurs (voir rubrique 4.2 'Posologie et mode d'administration' pour plus d'information). Aux doses recommandées, la triptoréline provoque systématiquement une aménorrhée hypogonadotrophique. En cas de survenue de métrorragies après le premier mois de traitement, il faudra mesurer le taux d'œstradiol plasmatique et si celui-ci est inférieur à 50 pg/ml, il faudra rechercher d'éventuelles lésions organiques.

A l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend. L'ovulation reprend 5 mois environ après la dernière injection. Une contraception non hormonale doit être utilisée pendant le traitement et pendant les 3 mois qui suivent la dernière injection.

Etant donné que les règles s'arrêtent pendant le traitement par la triptoréline, on demandera à la patiente de prévenir son médecin si elle continue à être réglée.

Population pédiatrique

Puberté précoce d'origine centrale

Chez les filles, au moment de prescrire la triptoréline, il est nécessaire de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte.

Une puberté pseudo-précoce (tumeur ou hyperplasie des gonades ou des glandes surrénales) et une puberté précoce indépendante des gonadotrophines (toxicode testiculaire, hyperplasie familiale des cellules de Leydig) doit être exclue.

Le traitement d'enfants présentant une puberté précoce d'origine centrale doit être effectué par des pédiatres endocrinologues affiliés à des centres académiques en Belgique.

Le traitement d'enfants présentant des tumeurs cérébrales évolutives doit se faire après une évaluation individuelle soigneuse des risques et des bénéfices.

Chez les fillettes, la stimulation ovarienne initiale au début du traitement, suivie par la carence œstrogénique induite par le traitement peut entraîner un saignement vaginal d'intensité légère à modérée au cours du premier mois.

Les signes de puberté vont apparaître à l'arrêt du traitement.

Les informations concernant la fertilité future sont toujours limitées. Chez la majorité des filles, des menstruations régulières débutent en moyenne un an après la fin du traitement.

La densité minérale osseuse (DMO) peut diminuer au cours d'un traitement par la GnRH d'une puberté précoce. Toutefois, à l'arrêt du traitement, la masse osseuse accumulée par la suite est maintenue et le pic de masse osseuse atteint à la fin de l'adolescence ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse de la tête fémorale peut être observée après l'arrêt d'un traitement par la GnRH. L'hypothèse qui prévaut est que les faibles taux d'œstrogène induits au cours d'un traitement par des agonistes de la GnRH affaibliraient la calotte épiphysaire. L'accélération de la croissance à l'arrêt du traitement entraîne dès lors une diminution des forces de cisaillement nécessaires pour déplacer l'épiphyse.

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 en même temps que des médicaments qui affectent la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, la prudence sera de mise et il est recommandé de surveiller l'état hormonal du patient.

Le traitement de privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Decapeptyl SR 11,25 mg et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments capables d'induire des torsades de pointes comme les antiarythmiques de classe IA (par ex. quinidine, procainamide, disopyramide) ou de classe III (par ex. amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques etc. devra être soigneusement évaluée (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse car l'utilisation simultanée d'agonistes de la GnRH s'accompagne d'un risque théorique d'avortement ou d'anomalies fœtales. Avant d'instaurer le traitement, les femmes susceptibles d'être fertiles doivent être soigneusement examinées afin d'exclure une grossesse. Des moyens contraceptifs non hormonaux doivent être utilisés pendant le traitement jusqu'au retour des règles.

Allaitement

La triptoréline ne sera pas utilisée pendant la période d'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée clinique suggérant un lien de causalité entre la triptoréline et des anomalies du développement des ovocytes, de la grossesse ou de son issue.

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

Aucune étude portant sur les effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'a été effectuée. Néanmoins, l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines peut être affectée si le patient présente des vertiges, de la somnolence ou des troubles visuels comme effets indésirables éventuels du traitement ou suite à une maladie sous-jacente.

4.8 Effets indésirables

Expérience au cours des études cliniques

Tolérance générale chez l'homme

Les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique étant généralement âgés et présentant d'autres affections fréquemment rencontrées dans cette population âgée, plus de 90% des patients inclus dans les études cliniques ont rapporté des événements indésirables; souvent, le lien de causalité est difficile à évaluer. Comme cela s'observe également avec d'autres traitements par des agonistes de la GnRH ou après une castration chirurgicale, les événements indésirables les plus fréquemment observés en relation avec un traitement par la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur et une diminution de la libido.

À l'exception des réactions immuno-allergiques (rares) et des réactions à l'endroit de l'injection (<5%), tous les événements indésirables sont connus pour être liés aux modifications du taux de testostérone.

Les réactions indésirables suivantes, considérées comme pouvant au minimum être liées au traitement par la triptoréline, ont été rapportées. La plupart de ces événements sont connus pour être liés à la castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence des effets indésirables est classée de la façon suivante : *très fréquent* ($\geq 1/10$) ; *fréquent* ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; *peu fréquent* ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; *rare* ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ; *fréquence indéterminée* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Infections et infestations				Nasopharyngite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytose		Anémie
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie Diabète Goutte Hyperlipidémie Augmentation de l'appétit		

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Diminution de la libido	Dépression* Perte de la libido Modifications de l'humeur*	Insomnie Irritabilité	Confusion Diminution de l'activité Humeur euphorique	Anxiété
Affections du système nerveux	Paresthésies dans les membres inférieurs	Vertiges Céphalées	Paresthésies	Trouble de la mémoire	
Affections oculaires			Altération de la vision	Sensation anormale au niveau des yeux Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Vertiges		
Affections endocriniennes					Apoplexie hypophysaire**
Affections cardiaques			Palpitations		Allongement du QT* (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Hypertension		Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Epistaxis	Orthopnée	
Affections gastro-intestinales		Sécheresse buccale Nausées	Douleurs abdominales Constipation Diarrhée Vomissements	Distension abdominale Dysgueusie Flatulence	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose		Acné Alopécie Érythème Prurit Eruption cutanée Urticaire	Formation de vésicules Purpura	Œdème angioneurotique

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie	Douleur musculo-squelettique Douleur dans les membres	Arthralgies Douleurs osseuses Crampes musculaires Faiblesse musculaire Myalgies	Rigidité articulaire Gonflement des articulations Raideur musculo-squelettique Ostéo-arthrose	
Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie Rétention urinaire		Incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction érectile (y compris incapacité à éjaculer, troubles de l'éjaculation)	Douleurs pelviennes	Gynécomastie Douleur mammaire Atrophie testiculaire Douleur testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (y compris érythème, inflammation et douleur) Œdème	Léthargie Œdème périphérique Douleur Rigidité Somnolence	Douleur thoracique Dystasie Maladie de type grippal Pyrexie	Malaise
Investigations		Augmentation du poids	Augmentation des GPT Augmentation des GOT Augmentation de la créatininémie Élévation de la tension artérielle Augmentation de l'urée sanguine Augmentation de la gamma-glutamyl transférase Diminution du poids	Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	

** Cette fréquence s'appuie sur les fréquences des effets de classe communes à tous les agonistes de la GnRH.*

*** Rapporté après l'administration initiale chez des patients avec un adénome hypophysaire.*

La triptoréline induit une augmentation passagère des taux circulants de testostérone au cours de la première semaine qui suit la première injection de la forme à libération prolongée. Du fait de cette augmentation initiale des taux circulants de testostérone, un petit pourcentage de patients ($\leq 5\%$) peut ressentir une aggravation temporaire des signes et symptômes du cancer de la prostate (flambée de la tumeur), ce qui se manifeste habituellement par une augmentation des symptômes urinaires ($< 2\%$) et des douleurs métastatiques (5%). Ceux-ci peuvent être traités de façon symptomatique. Ces symptômes sont passagers et disparaissent habituellement en une à deux semaines.

Des cas isolés d'aggravation des symptômes de la maladie, soit une obstruction de l'urètre ou une compression de la moelle épinière par une métastase ont été observés. C'est pourquoi, les patients présentant des métastases vertébrales et/ou une obstruction des voies urinaires supérieures ou inférieures seront étroitement suivis au cours de la première semaine de traitement (voir rubrique 4.4).

L'utilisation d'agonistes de la GnRH, en tant que traitement d'un cancer de la prostate peut s'accompagner d'une augmentation de la perte osseuse et peut entraîner une ostéoporose et une augmentation du risque de fracture osseuse.

Les patients qui reçoivent un traitement de longue durée au moyen d'analogues de la GnRH en association avec une radiothérapie peuvent présenter davantage d'effets indésirables, principalement des effets gastro-intestinaux et des effets en rapport avec la radiothérapie.

Une augmentation du nombre de lymphocytes a été signalée chez les patients sous traitement par un analogue de la GnRH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la GnRH et semble indiquer que les hormones d'origine gonadique sont impliquées dans l'involution du thymus.

Tolérance générale chez la femme (voir rubrique 4.4)

Suite à la diminution des taux d'œstrogènes, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (attendus chez au moins 10% des femmes) étaient des maux de tête, une diminution de la libido, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur, une dyspareunie, des dysménorrhées, des saignements génitaux, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes, séborrhée, une sécheresse vulvo-vaginale, une hyperhidrose, des bouffées de chaleur et de l'asthénie.

Les réactions indésirables suivantes, considérées comme pouvant être liées au traitement par la triptoréline, ont été rapportées.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit Rétention d'eau	
Affections psychiatriques	Trouble du sommeil (y compris insomnie) Modifications de l'humeur Diminution de la libido	Dépression* Nervosité	Labilité émotionnelle Anxiété Dépression** Désorientation	Confusion
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Dysgeusie Hypoesthésie Syncope Troubles de la mémoire Troubles de l'attention Paresthésies Tremblements	Convulsions****
Affections oculaires			Sécheresse oculaire Altération de la vision	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges	
Affections endocriniennes				Apoplexie hypophysaire***
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		Nausées Douleurs abdominales Gêne abdominale	Distension abdominale Sécheresse buccale Flatulence Aphtes Vomissements	Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Acné Hyperhidrose Séborrhée		Alopécie Sécheresse cutanée Hirsutisme Onychoclasie Prurit Eruption cutanée	Œdème angioneurotique Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Spasmes musculaires Douleur dans les extrémités	Dorsalgies Myalgies	Faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Troubles mammaires Dyspareunie Saignements génitaux (y compris saignements vaginaux, hémorragies de privation) Syndrome d'hyperstimulation ovarienne Hypertrophie ovarienne Douleur pelvienne Sécheresse vulvo-vaginale	Douleur mammaire	Saignements lors du coït Cystocèle Troubles menstruels (y compris dysménorrhée, métrorragies et ménorragies) Kyste ovarien Pertes vaginales	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (y compris douleur, œdème, érythème et inflammation)		Pyrexie Malaise

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales		Nausées Douleurs abdominales Gêne abdominale	Distension abdominale Sécheresse buccale Flatulence Aphtes Vomissements	Diarrhées
		Œdème périphérique		
Investigations		Augmentation du poids	Diminution du poids	Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang Elévation de la tension artérielle

*Utilisation à long terme : cette fréquence s'appuie sur les fréquences des effets de cette classe de médicaments et qui sont communes à tous les agonistes de la GnRH.

**Utilisation à court terme : cette fréquence s'appuie sur les fréquences des effets de cette classe de médicaments et qui sont communes à tous les agonistes de la GnRH.

***Rapporté après l'administration initiale chez des patients avec un adénome hypophysaire.

****Après la mise sur le marché, des convulsions ont été signalées chez des patients recevant des analogues de la GnRH, dont la triptoréline.

Au début du traitement, les symptômes d'endométriose y compris les douleurs pelviennes et les dysménorrhées peuvent très fréquemment ($\geq 10\%$) être exacerbées au cours de l'augmentation initiale temporaire des taux plasmatiques de l'œstradiol. Ces symptômes sont passagers et disparaissent habituellement en une à deux semaines.

Des saignements génitaux, y compris des ménorragies et des métrorragies, peuvent survenir dans le mois suivant la première injection.

Tolérance générale chez la population pédiatrique (voir rubrique 4.4)

Comme les autres traitements à base d'agonistes de la GnRH, les effets indésirables de la triptoréline les plus fréquemment observés lors des essais cliniques étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets comprenaient des saignements vaginaux, y compris des taches.

Les effets indésirables suivants, considérés comme au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline, ont été signalés.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Métabolisme et troubles de la nutrition			Obésité	
Affections psychiatriques			Modifications de l'humeur	Labilité émotionnelle Dépression Nervosité
Affections du système nerveux		Céphalées		Hypertension intracrânienne idiopathique (<i>pseudotumor cerebri</i>) (voir rubrique 4.4) Convulsions*
Affections oculaires			Détérioration de la vision	Troubles visuels
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis	
Affections gastro-intestinales		Douleurs abdominales	Vomissements Constipation Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Prurit Eruption cutanée Urticaire	Œdème angioneurotique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Douleurs cervicales	Myalgies

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements vaginaux (y compris hémorragies vaginales, hémorragies de privation, saignements utérins), pertes vaginales, saignements vaginaux (y compris spotting)		Douleurs mammaires	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection (y compris douleur, érythème et inflammation)	Malaise	
Investigations		Augmentation du poids		Augmentation de la prolactinémie Elévation de la tension artérielle

**Après la mise sur le marché, des convulsions ont été signalées chez des patients recevant des analogues de la GnRH, dont la triptoréline.*

Tolérance à long terme chez les enfants :

Une étude clinique à long terme 2-54-52014-159 (NCT00909844) a inclus 35 patients, âgés de 4 à 10,4 ans, qui ont reçu un traitement (jusqu'à une durée de 4 ans) par triptoréline 11,25 mg. Plus de la moitié des patients (20 patients : 57,1%) ont signalé au moins un effet indésirable au cours de l'étude, parmi lesquels les douleurs abdominales (17,1%), les douleurs au site d'injection (11,4%), les céphalées et les bouffées de chaleur (8,6% chacun) ont été les plus fréquentes. Dans l'ensemble, le profil de sécurité était similaire à celui des autres études CPP.

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: www.notifieruneffetindesirable.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

En cas de surdosage un traitement symptomatique est indiqué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANALOGUE DE L'HORMONE ENTRAINANT LA LIBERATION DE GONADOTROPHINES.

Code ATC : L02AE04 : antinéoplasique et immunomodulateur.

Mécanisme d'action

La triptoréline est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines). La triptoréline diffère de l'hormone endogène : l'acide aminé glycine situé à la position 6 a été remplacé par le D-tryptophane. Cette modification de la molécule de GnRH augmente la liaison compétitive, ce qui permet d'obtenir une affinité élevée pour les récepteurs des gonadotrophines et un effet sur la libération de LH et FSH par l'hypophyse qui est plus durable que celui de la GnRH naturelle.

Effets pharmacodynamiques

Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré, qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent, les fonctions testiculaires et ovariennes.

L'administration de Decapeptyl Sustained Release peut entraîner une augmentation initiale des taux sanguins de LH et de FSH se traduisant chez l'homme par une augmentation du taux de testostérone ("flare-up") et chez la femme par une augmentation du taux d'œstradiol. Lorsque le traitement se poursuit, la libération de gonadotrophine est ultérieurement inhibée et les taux de LH et FSH diminuent, les concentrations plasmatiques de testostérone ou d'œstrogènes diminuent pour atteindre des valeurs de castration, de pré-puberté ou de post-ménopause après 2 à 4 semaines. Ces effets persistent aussi longtemps que la substance active est libérée et sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Une élévation passagère des phosphatases acides peut s'observer chez l'homme au début du traitement.

Chez l'homme, trois études ont été réalisées pour évaluer la voie d'administration intramusculaire et une étude a été menée pour évaluer la voie d'administration sous-cutanée, sans comparaison directe des effets pharmacodynamiques sur les taux sériques de FSH, LH et testostérone.

Administration intramusculaire

Après l'injection, les taux sériques moyens de FSH et LH augmentaient au cours des jours 1 et 2 puis diminuaient et devenaient inférieurs ou plus ou moins égaux aux valeurs initiales après 4 à 6 semaines en fonction de l'étude. Les taux sériques moyens de testostérone augmentaient au cours des deux premiers jours du traitement puis diminuaient pour atteindre des valeurs de castration après un délai moyen d'environ 20 jours. Les taux moyens \pm ET de testostérone mesurés au cours des différentes études variaient de $20,17 \pm 12,68$ à $25,07 \pm 6,05$ ng/dl (pour trois études) un mois après l'injection, et de $25,93 \pm 19,88$ ng/dl (pour une étude) trois mois après l'injection.

Administration sous-cutanée

Après l'injection, aucune augmentation des taux de FSH n'a été observée (aucune mesure réalisée avant la semaine 1). Une augmentation initiale des taux de LH était observée à la semaine 1, avec des taux sériques moyens de 8,0 UI/l et un pourcentage moyen de variation par rapport à l'état initial de 37,6% ; des taux inférieurs à la limite inférieure de la normale étaient observés après 3 semaines et se maintenaient jusqu'à

la fin de l'étude. Une augmentation initiale des taux sériques de testostérone était observée à la semaine 1, avec un pourcentage moyen de variation par rapport à l'état initial de 18%. Le délai médian pour atteindre des valeurs de castration pour la testostérone, évalué à l'aide d'une méthode de dosage radio-immunologique, était de 22 jours (IC à 95% : 22-23). Les taux moyens \pm ET de testostérone ont été évalués à l'aide d'un dosage radio-immunologique et/ou une méthode de CL-SM/SM et étaient de respectivement $18,43 \pm 16,75$ ng/dl et $10,69 \pm 7,42$ ng/dl, un mois et trois mois après la première injection.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer de la prostate

Administration intramusculaire

Lors d'un essai clinique randomisé de Phase III portant sur 970 patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé (principalement des patients T2c-T4 avec certains patients T1c à T2b avec atteinte des ganglions lymphatiques), parmi lesquels 483 étaient traités par privation androgénique de courte durée (6 mois) combinée à une radiothérapie et 487 par privation androgénique prolongée (3 ans), une analyse de non-infériorité a comparé le traitement de courte durée au traitement prolongé administré en même temps et après un traitement hormonal par des agonistes de la LHRH, principalement la triptoréline (62,2%) ou la goséréline (30,1%). 59,2% des patients randomisés étaient traités par triptoréline.

La mortalité totale à 5 ans était de 19,0% et 15,2% respectivement dans les groupes "traitement de courte durée" et "traitement de longue durée". Le risque relatif (HR) observé de 1,42 avec limite supérieure de l'IC₉₅,71% unilatéral à 1,79 ou de l'IC₉₅,71% bilatéral à 1,85 ($p = 0,65$ pour la non-infériorité) montre que l'association d'une radiothérapie et de 6 mois de traitement de privation androgénique donne une survie inférieure par rapport à la radiothérapie associée à 3 ans de traitement de privation androgénique. La survie totale à 5 ans était de 84,8% et 81,0% respectivement dans les groupes "traitement de longue durée" et "traitement de courte durée".

La qualité de vie globale évaluée sur base du QLQ-C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($P = 0,37$).

Il est apparu qu'un traitement néo-adjuvant préalable à la radiothérapie réduisait significativement le volume de la prostate.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque traités par radiothérapie externe, il est conseillé de poursuivre le TPA concomitant au-delà de 6 mois et pendant un maximum de 3 ans. Ce traitement doit être concomitant à la radiothérapie mais peut débuter avant et/ou être poursuivi après. Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire, le TPA peut être envisagé simultanément à la radiothérapie pendant un maximum de 6 mois. Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à faible risque, le TPA en association avec la radiothérapie n'est pas recommandé. Dans des études cliniques chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastasé résistant à la castration, un TPA au moyen d'analogues de la GnRH a été utilisé chez les patients qui n'avaient pas été castrés chirurgicalement afin de maintenir les valeurs de castration pour la testostérone.

Administration sous-cutanée

Au cours d'une étude non comparative, à bras unique et réalisée en ouvert, 126 patients naïfs de traitement hormonal et atteints d'un cancer de la prostate de stade avancé (dont 11,1% avaient un cancer métastatique et 86,5% avaient un cancer localement avancé de stade T3+, T3a+ et T3b) ont reçu une injection totale de 2 doses. Un mois après la première injection, 97,6% (IC à 95% : [93,2-99,5]) des sujets ont obtenu des valeurs de castration pour la testostérone inférieures à 50 ng/dl. Parmi ces patients, 96,6% (IC à 95% : [91,6-99,1]) des sujets présentaient encore des valeurs de castration au mois 6. Le pourcentage des sujets

présentant des valeurs de castration 3 mois après la première injection était de 99,2% (IC à 95% : [91,6-99,1]), ce qui était similaire aux pourcentages rapportés au cours des études évaluant l'administration intramusculaire, à savoir 94% à 100%, avec une étude mentionnant 4 patients sur 86 présentant des épisodes d'augmentation des taux de testostérone. Des épisodes d'échappement hormonal pour la testostérone ont été observés chez trois sujets (dont deux présentaient des valeurs limites). Deux des 119 sujets évalués trois jours après la seconde injection présentaient une augmentation des taux de testostérone (phénomène aigu-sur-chronique ou micro-poussées).

Le profil de sécurité était similaire à celui mentionné pour l'administration intramusculaire, les bouffées de chaleur et la prise de poids (survenant chez environ 10% des patients) étant les effets indésirables les plus fréquemment signalés. Une rougeur, un œdème et une douleur au site d'injection étaient signalés chez respectivement 15,9%, 7,1% et 7,1% des patients après la première injection, et chez une proportion similaire de patients après la seconde injection.

Endométriose

Un traitement à long terme avec de la triptoréline inhibe la sécrétion d'oestradiol chez les femmes et fait en sorte que l'endomètre ectopique soit au repos.

Population pédiatrique

Dans les deux sexes l'inhibition de l'hyperactivité hypophysaire gonadotrope se manifeste par une inhibition de la sécrétion d'oestradiol et de testostérone, par une diminution du pic de LH après le test de stimulation à la LHRH, par une amélioration du rapport taille/âge – âge osseux/âge et par une régression des caractères sexuels secondaires.

Dans l'étude clinique à long terme 2-54-52014-159 (NCT00909844), 34 filles et 1 garçon atteints de puberté précoce centrale (PPC) ont été traités par 11,25 mg de pamoate de triptoréline tous les trois mois pendant une période jusqu'à quatre ans. Le traitement a pris fin lorsque l'investigateur a décidé que le patient avait terminé son traitement, c'est-à-dire vers 11 ans chez les filles et 13 ans chez les garçons, généralement après 1 à 3 ans de traitement. A cette date, 31/34 (91%) des filles avaient maintenu une stabilisation ou une régressions du stade pubertaire du sein de Tanner.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection intramusculaire de Decapeptyl Sustained Release à des patients (de sexe masculin ou féminin), on observe un pic plasmatique de triptoréline environ 3 heures après l'injection. Après une baisse pendant le premier mois, le taux de triptoréline circulante reste en plateau jusqu'au 90^{ème} jour. La testostéronémie atteint le niveau de castration environ 20 jours après l'injection et reste sous cette valeur pendant la période au cours de laquelle le principe actif est libéré et où sa concentration correspond au plateau.

Chez l'homme, plusieurs études ont été réalisées pour évaluer les voies d'administration intramusculaire et sous-cutanée. Toutes ces études ont fourni des résultats pharmacocinétiques similaires.

Chez l'homme, les propriétés pharmacocinétique observées après l'injection sous-cutanée de Decapeptyl 11,25 mg sont similaires à celles observées après l'injection intramusculaire : les concentrations plasmatiques maximales de triptoréline sont rapidement atteintes après l'administration de la formulation de pamoate de triptoréline (valeur médiane de t_{max} comprise entre 2,0 et 4,5 h, indépendamment de la voie d'administration s.c ou i.m), et la triptoréline est libérée de manière continue sur la période de 91 jours.

Chez 18 patients, au cours d'une estimation des paramètres PC réalisée durant les 24 premières heures suivant l'injection sous-cutanée, une valeur de C_{max} de 17,17 ng/ml (7,20-32,66 ng/ml) a été observée endéans un délai médian d'obtention des concentrations maximales (t_{max}) de 4,5 heures.

Trois mois après l'administration sous-cutanée ou intramusculaire, les taux résiduels de triptoréline (valeur

médiane de C_{\min}) étaient similaires pour la voie sous-cutanée : 0,062 ng/ml (intervalle : valeur inférieure à la limite de quantification à 0,158 ng/ml, n=118, pour une étude) et pour la voie intramusculaire : C_{\min} médiane comprise entre 0,032 et 0,063 ng/ml (n=59) (sur base de données issues de 3 études). Trois mois après la seconde administration sous-cutanée, la C_{\min} médiane de la triptoréline était de 0,044 ng/ml (intervalle : valeur inférieure à la limite de quantification à 0,147 ng/ml).

Distribution

Les résultats des études pharmacocinétiques réalisées chez des hommes en bonne santé montrent qu'après administration d'un bolus intraveineux, la triptoréline est distribuée et éliminée selon un modèle à trois compartiments et que les demi-vies correspondantes sont d'environ 6 minutes, 45 minutes et 3 heures.

À l'état d'équilibre, le volume de distribution de la triptoréline après administration intraveineuse de 0,5 mg d'acétate de triptoréline est d'environ 30 l chez des volontaires masculins en bonne santé. Comme il n'y a aucun indice que la triptoréline se lie à des concentrations cliniquement pertinentes aux protéines plasmatiques, des interactions médicamenteuses basées sur l'inhibition des sites de liaison sont peu probables.

Biotransformation

Les métabolites de la triptoréline n'ont pas été déterminés chez l'être humain. Les données pharmacocinétiques chez l'être humain suggèrent cependant que les fragments C-terminaux produits par la dégradation tissulaire sont soit entièrement dégradés dans les tissus soit rapidement dégradés dans le plasma soit éliminés par les reins.

Élimination

La triptoréline est excrétée via le foie et via les reins. Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline à des volontaires masculins en bonne santé, 42% de la dose était excrétée dans l'urine sous forme de triptoréline intacte : ce pourcentage passait à 62% chez les sujets dont la fonction hépatique était diminuée. La clairance de la créatinine (Cl_{creat}) étant de 150 ml/min chez les volontaires en bonne santé et de 90 ml/min seulement chez les personnes présentant une diminution de la fonction hépatique, cela indique que le foie est une voie d'élimination importante de la triptoréline. Chez ces volontaires en bonne santé, la demi-vie terminale réelle était de 2,8 heures et la clairance totale de la triptoréline de 212 ml/min, ce dernier paramètre dépendant de la combinaison de l'élimination hépatique et rénale.

Populations spéciales

Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline à des sujets présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{creat} 40 ml/min), la triptoréline avait une demi-vie d'élimination de 6,7 heures ; la demi-vie était de 7,81 heures chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{creat} 8,9 ml/min) et de 7,65 heures chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Cl_{creat} 89,9 ml/min).

Les effets de l'âge et de la race sur la pharmacocinétique de la triptoréline n'ont pas été systématiquement étudiés. Cependant, les données pharmacocinétiques obtenues chez de jeunes volontaires masculins âgés de 20 à 22 ans chez qui la clairance de la créatinine était élevée (environ 150 ml/min) montrent que la triptoréline était éliminée deux fois plus rapidement dans la population jeune. C'est lié au fait que la clairance de la triptoréline est corrélée à la clairance de la créatinine totale qui, comme on le sait, diminue avec l'âge.

En raison de la large marge de sécurité de la triptoréline et parce que Decapeptyl 11,25 mg est une formulation à libération prolongée, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est réduite (voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique de la triptoréline n'est pas simple à évaluer parce qu'elle est non linéaire et temps-dépendante. Après administration aiguë chez des sujets naïfs, la triptoréline induit dès lors une augmentation dose-dépendante de la réponse LH et FSH.

Lorsqu'elle est administrée sous une forme à libération prolongée, la triptoréline stimule la sécrétion de LH et de FSH pendant les premiers jours suivant l'administration et par conséquent la sécrétion de testostérone. Comme l'ont montré les résultats de différentes études de bioéquivalence, l'augmentation maximale de la testostérone est atteinte après environ 4 jours, avec une C_{max} correspondante qui est indépendante de la vitesse de libération de la triptoréline. Cette réponse initiale n'est pas maintenue en dépit de l'exposition continue à la triptoréline et est suivie d'une baisse progressive et équivalente des taux de testostérone. Dans ce cas également, le degré d'exposition à la triptoréline peut varier fortement sans influencer l'effet global sur les taux sériques de testostérone.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune toxicité spécifique de cette molécule n'a été mise en évidence lors des essais de toxicologie chez l'animal. Les effets observés sont liés aux propriétés pharmacologiques du produit sur le système endocrinien.

Le produit est entièrement résorbé après 120 jours.

La toxicité de la triptoréline pour les organes extragénitaux est faible.

Les effets observés étaient principalement en rapport avec un renforcement des effets pharmacologiques de la triptoréline.

Dans les études de toxicité chronique à des doses cliniquement pertinentes, la triptoréline a induit des modifications macro- et microscopiques au niveau des organes reproducteurs des rats, chiens et singes mâles. Ces modifications ont été considérées comme une réaction à l'inhibition de la fonction gonadique due à l'activité pharmacologique du produit. Elles étaient partiellement réversibles pendant la récupération. Après administration sous-cutanée de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à des rats aux jours 6 à 15 de la gestation, la triptoréline n'a induit aucun effet embryotoxique, tératogène ou autre sur le développement des descendants (génération F1) ou leur capacité de reproduction. À la dose de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, une diminution de la prise de poids maternelle et une augmentation du nombre de résorptions ont été observées.

La triptoréline n'est pas mutagène *in vitro* ou *in vivo*. Chez les souris, aucun effet oncogène n'a été mis en évidence pour la triptoréline administrée à des doses jusqu'à 6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ après 18 mois de traitement. Une étude de carcinogénicité durant 23 mois chez des rats a montré, à chaque niveau de dose, une incidence de pratiquement 100% de tumeurs hypophysaires bénignes ayant entraîné le décès prématuré. L'incidence accrue de tumeurs hypophysaires chez les rats est un effet fréquemment associé au traitement au moyen d'agonistes de la GnRH. La pertinence clinique de ce phénomène est mal connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre : polymère de D,L lactide-coglycolide – mannitol – carboxyméthylcellulose sodique - polysorbate 80.

Solvant : mannitol - eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Injecter immédiatement après reconstitution de la suspension.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 1 flacon en verre (4 ml) de poudre, 1 ampoule en verre de solvant (2 ml) pour suspension, 1 seringue vide et 3 aiguilles.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La suspension injectable homogène, d'aspect laiteux, est reconstituée en agitant le flacon doucement. Les instructions de reconstitution ci-dessous ainsi que celles mentionnées dans la notice doivent être strictement suivies.

Uniquement pour usage unique. Toute suspension inutilisée doit être jetée.

Les aiguilles utilisées doivent être récoltées dans un container adapté. Tout produit restant sera éliminé.

La poudre doit être mise en suspension dans 2 ml d'une solution de mannitol.

A l'aide de l'aiguille pour reconstitution (sans système de sécurité), l'entièreté du solvant doit être aspirée dans la seringue fournie et transféré dans le flacon contenant la poudre. Agiter doucement le flacon pour disperser entièrement la poudre jusqu'à obtention d'une suspension homogène, d'aspect laiteux. La suspension obtenue est alors aspirée à nouveau dans la seringue. Remplacer l'aiguille et injecter immédiatement la suspension en utilisant l'aiguille appropriée :

- l'aiguille longue (longueur de 38 mm) munie d'un système de sécurité pour l'injection intramusculaire dans le muscle fessier (patients traités pour les indications de cancer de la prostate, d'endométriose ou de puberté précoce d'origine central)
- l'aiguille courte (longueur de 25 mm) munie d'un système de sécurité pour l'injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse (uniquement pour les patients traités pour l'indication de cancer de la prostate).

Si la suspension n'est pas administrée immédiatement après la reconstitution, elle devra être éliminée. Voir également la rubrique 6.3.

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

IPSEN sa
Treurenberg 2 - 4 boîte 4
1000 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE192516

LU : 2000060006

- Numéro national 0299956: 1 flacon

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 8 juin 1998

Date de renouvellement de l'autorisation : 4 juin 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2025