Decapeptyl Sustained Release

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient de la pamoate de triptoréline correspondant à 22,5 mg de triptoréline.
Après reconstitution avec 2 ml de solvant, 1 ml de suspension reconstituée contient 11,25 mg de triptoréline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou hormono-dépendant localement avancé en combinaison avec de la radiothérapie. Voir la rubrique 5.1.
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est indiqué pour le traitement de la puberté précoce d'origine centrale (PPC) chez les enfants âgés d'au moins 2 ans, en cas d'apparition de la PPC avant l'âge de 8 ans chez les filles et de 10 ans chez les garçons.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
La dose recommandée de Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est de 22,5 mg de triptoréline (1 flacon) administré tous les 6 mois (vingt-quatre semaines) par injection intramusculaire unique.

Les résultats cliniques tant que traitement localisé à haut risque ou « concomitant pendant et après la radiothérapie dans le cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé » montrent que la radiothérapie suivie par un traitement de privation androgénique à long terme est préférable à la radiothérapie suivie à court terme de privation androgénique. Voir la rubrique 5.1. La durée du traitement de privation androgénique recommandée par les directives médicales pour les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé traités par radiothérapie, est de 2 à 3 ans.

Chez les patients souffrant d'un cancer prostatique métastatique résistant à la castration qui n'ont pas subi de castration chirurgicale, qui reçoivent un agoniste de la GnRH, de la triptoréline par exemple, et qui sont éligibles pour un traitement par acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, ou par enzalutamide, un inhibiteur de la fonction des récepteurs des androgènes, le traitement au moyen de l'agoniste de la GnRH doit être poursuivi.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique
Puberté précoce (avant l'âge de 8 ans chez les filles et de 10 ans chez les garçons).
Le traitement des enfants par Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg doit s'effectuer sous la supervision générale d'un endocrinologue pédiatrique, d'un endocrinologue ou d'un pédiatre expérimenté dans le traitement de la puberté précoce d'origine centrale.
Le traitement doit être arrêté aux alentours de l'âge physiologique de la puberté chez les garçons et les filles, et ne doit pas être poursuivi 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.

Mode d'administration
Comme pour tout médicament administré par injection, il est nécessaire de changer régulièrement le site d'injection.
Une fois reconstituée, la suspension de Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg doit être injectée par voie intramusculaire, d'une manière relativement rapide et ininterrompue afin d'éviter toute obstruction potentielle de l'aiguille.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est exclusivement destiné à une administration par voie intramusculaire.
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est une suspension de microgranules, son injection accidentelle par voie intravasculaire doit être absolument évitée.
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg doit être administré sous contrôle médical.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la GnRH, aux agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).
La triptoréline est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'agonistes de la GnRH peut causer une réduction de la densité minérale osseuse. Chez les hommes, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un diphosphonate en association avec un agoniste de la GnRH peut diminuer la densité minérale osseuse. Une prudence particulière est nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires d'ostéoporose (p. ex. abus chronique d'alcool, tabagisme, thérapie à long terme par des médicaments diminuant la densité minérale osseuse, p. ex. antiépileptiques ou corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).
Rarement, le traitement par agonistes de la GnRH peut révéler la présence d'un adénome hypophysaire gonadotrope inconnu au préalable. Ces patients peuvent présenter une apoplexie hypophysaire se caractérisant par des céphalées soudaines, des vomissements, une altération de la vision et une ophtalmoplégie.
Les patients traités par des agonistes de la GnRH comme la triporéline présentent un risque accru de développement d'une dépression (qui peut être sévère). Les patients doivent en être informés et recevoir un traitement adapté en cas d'apparition de symptômes dépressifs.
Pendant la thérapie, surveiller étroitement les patients ayant une dépression connue.

La prudence est de rigueur au cours de l'injection intramusculaire chez les patients sous anticoagulants, vu le risque potentiel d'hématomes au site d'injection. L'efficacité et la sécurité de Ce médicament n'ont été établies que pour l'administration par voie intramusculaire. L'administration sous-

cutanée est déconseillée.

Des convulsions ont été rapportées avec les analogues de la GnRH, en particulier chez 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 ».

Chez l'homme

Cancer de la prostate
Au début du traitement, la triptoréline comme les autres analogues de la GnRH peut causer une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Cela peut conduire à des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate lors des premières semaines de traitement. Lors de la phase initiale du traitement, une attention particulière doit être portée sur l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone et l'aggravation des symptômes cliniques.

Chez un nombre réduit de patients peuvent survenir une aggravation temporaire des signes et symptômes de leur cancer de la prostate (poussées tumorales) et une augmentation temporaire des douleurs liées au cancer (douleurs métastatiques), qui peuvent être traitées symptomatiquement. Comme avec les autres analogues de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et dans les cas extrêmes une orchidectomie (castration chirurgicale) d'urgence envisagée. Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales à risque de compression médullaire et chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires.
Après castration chirurgicale, la triptoréline ne provoque pas de diminution supplémentaire des taux de testostérone. Dès que les taux de testostérone ont atteint le niveau de castration à la fin du premier mois, les taux sériques de testostérone se maintiennent à ce niveau tant que les patients reçoivent leur injection tous les 6 mois (vingt-quatre semaines).
Il est possible de contrôler l'efficacité du traitement en mesurant les taux sériques de testostérone et d'antigène spécifique de la prostate.
L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru 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 Sustained Release 22,5 mg.
De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que ces patients pouvaient être sujets à des changements métaboliques (par exemple une intolérance au glucose, une stéatose hépatique), ou un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Toutefois, les données prospectives ne confirment pas le lien entre le traitement par analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients qui ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent faire l'objet d'une évaluation attentive 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 gonadotrope hypophysaire. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction gonadotrope hypophysaire conduits durant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un agoniste de la GnRH peuvent donc être 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.
Population pédiatrique
Puberté précoce
Le traitement des enfants présentant des tumeurs cérébrales évolutives doit s'effectuer après une évaluation individuelle et soigneuse du rapport bénéfice/risque.
Une puberté pseudo-précoce (tumeur ou hyperplasie gonadique ou surrénale) et une puberté précoce indépendante des gonadotrophines (toxicose testiculaire, hyperplasie familiale des cellules de Leydig) doivent être exclues.
Chez les filles, la stimulation ovarienne initiale survenant au début du traitement, associée à une réduction des taux d'oestrogènes induite par le traitement, peut causer une hémorragie de privation d'intensité légère à modérée pendant le premier mois du traitement.
La thérapie est un traitement à long terme devant être ajusté de manière individuelle. Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg doit s'administrer d'une manière aussi précise que possible, à intervalles réguliers de 6 mois. Exceptionnellement, la date de l'injection peut être décalée de quelques jours (169 ± 3 jours) sans que cela n'influence le résultat du traitement.
Après l'arrêt du traitement, les caractères sexuels secondaires continueront à se développer.
Les informations sur la fertilité future des patients traités sont toujours limitées mais le traitement par agonistes de la GnRH ne semble pas altérer les fonctions de reproduction et la fertilité futures. Chez la plupart des filles, des règles régulières apparaîtront en moyenne un an après la fin du traitement.
La densité minérale osseuse peut diminuer pendant le traitement de la puberté précoce d'origine centrale par un agoniste de la GnRH, en raison des effets prévisibles liés à la suppression œstrogénique. Néanmoins, après l'arrêt du traitement, l'augmentation ultérieure de la masse osseuse est préservée et la masse osseuse maximale en fin d'adolescence ne semble pas altérée par le traitement.
Un glissement de la tête fémorale peut s'observer après l'arrêt du traitement par l'agoniste de la GnRH. La théorie pouvant expliquer cet effet est la suivante : les faibles concentrations d'œstrogènes liées au traitement par agonistes de la GnRH fragilisent le disque épiphysaire. L'augmentation de la vitesse de croissance survenant après l'arrêt du traitement induit ainsi une réduction de la force de cisaillement nécessaire 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

Lorsqu'on administre simultanément de la triptoréline avec des médicaments influençant la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, la prudence est de rigueur et il est recommandé de surveiller le statut hormonal du patient.

Le traitement de privation androgénique pouvant allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Decapeptyl Sustained Release 22,5 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, 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).

Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est indiqué chez les hommes adultes et les enfants. Les données sont très limitées sur l'utilisation de triptoréline chez la femme enceinte.
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg n'est pas indiqué chez la femme.

Il faut s'assurer que la patiente n'est pas enceinte avant de lui prescrire Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg. La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse car l'utilisation concomitante d'agonistes de la GnRH est associée à un risque théorique d'avortement ou d'anomalies fœtales. Avant le traitement, les femmes potentiellement fertiles doivent faire l'objet d'un examen attentif en vue d'exclure une grossesse. Des méthodes contraceptives non hormonales doivent être utilisées pendant le traitement jusqu'au retour des règles.
Des études chez l'animal ont mis en évidence des effets sur les paramètres de l'appareil reproducteur (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique).

Allaitement
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg n'est pas indiqué chez les femmes qui allaitent.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.
Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée si le patient présente des étourdissements, une somnolence et des troubles visuels, qui sont des effets indésirables éventuels du traitement ou qui peuvent résulter de la maladie sous-jacente.

4.8 Effets indésirables

Tolérance générale chez les hommes

Étant donné que les patients souffrant de cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique sont généralement âgés et ont d'autres maladies fréquemment rencontrées dans cette population âgée, des effets indésirables ont été rapportés chez plus de 90 % des patients inclus dans les études cliniques, la cause étant difficile à déterminer. Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables les plus communément observés lors de traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur et une diminution de la libido.

A l'exception de réactions immuno-allergiques (rares) et au site d'injection (<5%), tous les effets 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 de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <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 commercia-lisation Fréquence indéterminée*
Infections et infestations				Nasopharyngite	
Affections hématolo-giques 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		
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 angioneuro-tique

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 Ostéoarthrose	
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'admini-stration	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 de l'alanine aminotransférase (GPT) Augmentation de l'aspartate-aminotransférase (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 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.*

La triptoréline provoque une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone durant la première semaine après la première injection de la formulation à libération prolongée. A la suite de l'augmentation initiale des taux de testostérone, un faible pourcentage de patients (≤ 5%) peut présenter une aggravation transitoire des signes et des symptômes de leur cancer de la prostate (poussées tumorales), se manifestant généralement par une augmentation des symptômes urinaires (< 2 %) et des douleurs métastatiques (5 %). Ceci peut être traité de façon 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 peuvent survenir. C'est pourquoi les patients avec des lésions métastatiques vertébrales et/ou avec une obstruction de l'appareil urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premières semaines de traitement (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
L'utilisation des agonistes de la GnRH de synthèse dans le traitement du cancer de la prostate peut être associée à une perte osseuse qui peut conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture. Elle peut également conduire à un diagnostic erroné de métastases osseuses.

Les patients qui reçoivent un traitement de longue durée au moyen d'un analogue de la GnRH en combinaison avec une radiothérapie peuvent ressentir davantage d'effets secondaires, principalement gastro-intestinaux et liés à la radiothérapie.
Tolérance générale chez les enfants (voir rubrique 4.4)
La fréquence des effets indésirables est définie de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	*EI très fréquents liés au traitement*	*EI fréquents liés au traitement*	*EI peu fréquents liés au traitement*	*EI supplémentaires observés après la commercialisation du médicament* *Fréquence indéterminée*
Affections oculaires			Altération de la vision	Troubles de la vision
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale	Vomissements Constipation Nausées	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection (notamment douleur, érythème et inflammation au site d'injection)	Malaise	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Investigations		Prise de poids		Élévation de la tension artérielle Augmentation des taux sanguins de prolactine
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Obésité	
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Douleur dans le cou	Myalgies
Affections du système nerveux		Céphalées		Hypertension intracrânienne idiopathique (*pseudotumor cerebri*) (voir rubrique 4.4) Convulsions*
Affections psychiatriques			Troubles de l'humeur	Labilité émotionnelle Dépression Nervosité
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements vaginaux (notamment hémorragie vaginale, hémorragie de privation, hémorragie utérine, sécrétions vaginales, saignements vaginaux y compris spotting)		Douleur mammaire	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épistaxis	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Prurit Éruption cutanée Urticaire	Œdème angioneurotique
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices		Hypertension

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

Généralités
Une augmentation des lymphocytes a été rapportée chez des patients traités par des analogues de la GnRH. Cette lymphocytose secondaire est apparemment liée à la castration induite par la GnRH et semble indiquer que les hormones gonadiques sont impliquées dans l'involution thymique.

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

Les propriétés pharmaceutiques de Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg et son mode d'administration rendent le risque de surdosage accidentel ou intentionnel improbable. Il n'y a pas de données de surdosage chez l'homme. Des tests réalisés chez l'animal suggèrent qu'aucun autre effet que les effets thérapeutiques sur la concentration d'hormones sexuelles et sur l'appareil reproducteur n'est attendu avec des doses plus élevées de Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg. En cas de surdosage, une prise en charge symptomatique est indiquée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones et apparentés, analogue de l'hormone entraînant la libération des gonadotrophines, code ATC : L02A E04

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques
La triptoréline, un agoniste de la GnRH, agit comme inhibiteur puissant de la sécrétion des gonadotrophines, lorsqu'elle est donnée de façon continue et à doses thérapeutiques. Chez les animaux ou chez l'homme, des études ont montré qu'après administration de triptoréline, survient dans un premier temps une augmentation transitoire des taux circulants de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone de stimulation folliculaire (FSH), de la testostérone chez l'homme et de l'oestradiol chez la femme.

Cependant, une administration chronique et continue de triptoréline provoque une diminution de la sécrétion de la LH et de la FSH ainsi que la suppression de la synthèse des stéroïdes ovariens et testiculaires.

Chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate
Chez l'homme, une diminution des taux sériques de testostérone à des taux observés chez les hommes castrés chirurgicalement survient approximativement entre 2 et 4 semaines après le début du traitement. Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg est formulé pour délivrer 22,5 mg de triptoréline sur une période de 6 mois. Une fois le taux de castration atteint à la fin du premier mois, ce taux de testostérone est ensuite maintenu aussi longtemps que les patients reçoivent leur injection toutes les vingt-quatre semaines.

Ceci entraîne une atrophie des organes sexuels secondaires. Ces effets sont généralement réversibles après arrêt du médicament. L'efficacité du traitement peut être contrôlée par la mesure de la testostéronémie et de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Comme montré pendant les études cliniques, au 6ème mois de traitement par Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg, la diminution relative médiane du PSA était de 97%.

Chez l'animal, l'administration de triptoréline conduit à une inhibition de la croissance de certaines tumeurs prostatiques hormonosensibles dans des modèles expérimentaux.

Efficacité et sécurité clinique au cours du cancer de la prostate
L'administration par voie intramusculaire d'un total de 2 doses (12 mois) de Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg chez des patients souffrant de cancer avancé de la prostate permet d'une part d'obtenir, après quatre semaines, des taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 97,5% des patients, et d'autre part de maintenir les taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 93,0% des patients du deuxième au douzième mois de traitement.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, plusieurs études cliniques randomisées de longue durée ont prouvé l'intérêt du traitement de privation androgénique combiné à une radiothérapie (RT) par rapport à la RT seule (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

Lors d'un essai clinique randomisé de Phase III (EORTC 22961) 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 régionaux), 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%).

Globalement, les taux de mortalité à 5 ans dans les groupes sous "traitement hormonal de courte durée" et sous " traitement hormonal prolongé " étaient respectivement de 19,0% et 15,2%, avec un risque relatif de 1,42 (borne supérieure d'un IC unilatéral à 95,71% = 1,79; ou d'un IC bilatéral à 95,71% = [1,09; 1,85], p = 0,65 pour l'analyse de non-infériorité et p = 0,0082 pour l'analyse post-hoc de la différence entre les deux groupes de traitement). Les taux de mortalité à 5 ans liée spécifiquement au cancer de la prostate dans les groupes sous "traitement hormonal de courte durée " et "traitement hormonal prolongé " étaient respectivement de 4,78% et 3,2%, avec un risque relatif de 1,71 (IC à 95% = [1,14 à 2,57], p = 0,002). La qualité de vie globale mesurée à l'aide du QLQ-C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes (P= 0,37).

Les preuves pour l'indication "cancer de la prostate localisé à haut risque" sont basées sur des études publiées à propos de l'association de la radiothérapie et d'analogues de la GnRH. Les données cliniques en provenance de 5 études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 et D'Amico et al., JAMA, 2008); elles montrent toutes un bénéfice pour l'association d'un analogue de la GnRH avec la radiothérapie. Une différenciation nette des populations étudiées respectives pour les indications "cancer de la prostate localement avancé" et "cancer de la prostate localisé à haut risque" n'a pas été possible dans les études publiées.

Chez les patients atteints d'un cancer prostatique métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont montré le bénéfice de l'adjonction d'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, ou d'enzalutamide, un inhibiteur des récepteurs des androgènes, aux analogues de la GnRH comme la triptoréline.

Efficacité et sécurité clinique chez les enfants atteints de puberté précoce
Au cours d'une étude clinique non comparative, 44 enfants atteints de puberté précoce d'origine centrale (39 filles et 5 garçons) ont été traités par un total de deux injections intramusculaires de Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg sur une période de 12 mois (48 semaines). La réduction des concentrations de LH stimulée à un niveau prépubertaire était obtenue chez 95,5 % des sujets à 3 mois, chez 93,2 % des sujets à 6 mois et chez 97,7 % des sujets à 12 mois.
Les conséquences de cet effet sont une régression ou une stabilisation des caractères sexuels secondaires et un ralentissement de la maturation osseuse et de la croissance.
Chez les filles, la stimulation ovarienne initiale survenant au début du traitement, associée à une réduction des taux d'oestrogènes induite par le traitement, peut causer une hémorragie vaginale d'intensité légère à modérée pendant le premier mois du traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après une injection unique par voie intramusculaire de Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg chez les patients souffrant de cancer de la prostate, le t_{max} était de 3 (2-12) heures et le C_{max} (0-169 jours) de 40 (22,2-76,8) ng/ml.
Chez les enfants atteints de puberté précoce, le t_{max} était de 4 (2-8) heures et la C_{max} (0-169 jours) était de 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.
Il n'y a pas d'accumulation de la triptoréline après 12 mois de traitement.

Distribution
Les résultats d'essais pharmacocinétiques conduits chez l'homme sain indiquent qu'après une administration par voie intraveineuse en *bolus*, la triptoréline est distribuée et éliminée selon un modèle à trois compartiments et les demi-vies correspondantes sont d'environ 6 minutes, 45 minutes et 3 heures.
Le volume de distribution de la triptoréline à l'état d'équilibre après administration intraveineuse de 0,5 mg d'acétate de triptoréline est approximativement de 30 l chez les volontaires sains masculins. Comme il n'a pas pu être montré que la triptoréline se lie aux protéines plasmatiques aux concentrations thérapeutiques, les interactions médicamenteuses dues à un déplacement du site de liaison aux protéines sont improbables.

Métabolisme
Les métabolites de la triptoréline n'ont pas été déterminés chez l'homme. Toutefois, des données pharmacocinétiques chez l'homme suggèrent que les fragments C-terminaux produits par dégradation tissulaire sont, soit complètement dégradés dans les tissus soit rapidement dégradés dans le plasma ou éliminés par les reins.

Elimination
La triptoréline est éliminée par le foie et les reins. Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez le volontaire sain, 42% de la dose est éliminée dans les urines sous forme de triptoréline inchangée, pour augmenter jusqu'à 62% chez les sujets insuffisants hépatiques. Comme la clairance à la créatinine (Cl_{creat}) chez les volontaires sains est de 150 ml/min et de seulement 90 ml/min chez les sujets présentant une insuffisance hépatique, ceci indique que le foie est le site d'élimination principal de la triptoréline. Chez ces volontaires sains, la demi-vie terminale de la triptoréline est de 2,8 heures et la clairance totale de 212 ml/min, cette dernière étant une combinaison de l'élimination rénale et hépatique.

Autres populations particulières
Après administration intraveineuse de 0,5 mg de triptoréline chez les sujets avec une insuffisance rénale modérée (Cl_{creat} 40 ml/min), la demi-vie d'élimination de la triptoréline est de 6,7 heures, de 7,81 heures chez les sujets avec un insuffisance rénale sévère (Cl_{creat} 8,9 ml/min) et de 7,65 heures chez les patients avec une insuffisance hépatique (Cl_{creat} 89,9 ml/min).

Les effets de l'âge et de l'ethnie sur la pharmacocinétique de la triptoréline n'ont pas été étudiés. Néanmoins, des données pharmacocinétiques obtenues chez de jeunes volontaires sains âgés de 20 à 22 ans avec une clairance à la créatinine élevée (approximativement 150 ml/min) indiquent que la triptoréline est éliminée deux fois plus rapidement chez cette population jeune. Ceci est dû au fait que la clairance à la triptoréline est corrélée à la clairance à la créatinine totale, qui est connue pour diminuer avec l'âge.

Au vu de l'importante marge thérapeutique de la triptoréline et comme Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg se présente sous forme d'une formulation à libération prolongée, aucun ajustement de la dose n'est recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Relation pharmacocinétique / pharmacodynamie
La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique de la triptoréline n'est pas simple à déterminer car elle est non linéaire et dépendante de la durée d'administration. Toutefois, après administration aiguë chez des sujets non traités, la triptoréline induit une augmentation dose dépendante de la réponse en termes de LH et de FSH.
Lors de l'administration d'une formulation à libération prolongée, la triptoréline stimule la sécrétion de LH et FSH durant les premiers jours et par conséquent la sécrétion de testostérone. Les différentes études de bioéquivalence montrent que l'augmentation maximale de la testostérone est atteinte après environ 4 jours avec un C_{max} équivalent, qui est indépendant de la vitesse de libération de la triptoréline. La réponse initiale n'est pas maintenue malgré l'exposition continue à la triptoréline et est suivie par une diminution progressive des taux de testostérone. Dans ce cas également, le degré d'exposition à la triptoréline peut varier largement sans affecter l'effet global sur les taux de testostérone sériques.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les effets observés sont principalement liés à une exacerbation des effets pharmacologiques de la triptoréline.

Lors d'études de toxicologie chronique, la triptoréline induit à doses cliniques des changements macro et microscopiques sur l'appareil reproducteur chez les rats mâles, les chiens et les singes. Ceux-ci sont considérés comme reflétant la suppression de la fonction gonadique due à l'activité pharmacologique du principe actif. Ces changements sont partiellement réversibles pendant la période de récupération. Après administration chez le rat par voie sous-cutanée de 10 microgrammes/kg du jour 6 à 15 de la gestation, la triptoréline n'a pas démontré d'embryotoxicité, de tératogénicité, ou d'effet sur le développement de la progéniture (génération F1) ou sur leur performance reproductrice. Une diminution de l'augmentation du poids maternel et une augmentation des résorptions ont été observés à 100 microgrammes/kg.

La triptoréline n'est pas mutagénique *in vitro* ou *in vivo*. Aucun effet oncogénique n'a été observé chez la souris à des doses de triptoréline allant jusqu'à 6000 microgrammes/kg, après 18 mois de traitement. Une étude de carcinogénicité conduite chez le rat pendant 23 mois, a montré une incidence de près de 100% des tumeurs bénignes pituitaires à chaque dose, conduisant à une mort prématurée. L'augmentation de l'incidence des tumeurs pituitaires chez le rat est un effet communément associé au traitement par les agonistes de la GnRH. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :
Polymère d,l-lactide-co-glycolide
Mannitol
Carmellose sodique
Polysorbate 80

Solvant :
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

4 ans

Après reconstitution : à utiliser immédiatement.

D'un point de vue microbiologique, la suspension reconstituée doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir section 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre : flacon (verre type I) de 6 ml transparent légèrement brun à septum avec un bouchon en bromobutyle et un capsule aluminium recouverte d'un « flip-off » vert foncé.
Ampoule de solvant : ampoule (verre type I) transparente et incolore contenant 2 ml de solvant stérile pour la reconstitution de la suspension.

Chaque boîte contient :
1 flacon de poudre et 1 ampoule de solvant conditionnés avec une plaquette thermoformée contenant 1 seringue vide et 2 aiguilles.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Reconstituer la suspension injectable en utilisant une technique aseptique et en n'utilisant que l'ampoule de solvant injectable.
Les instructions de reconstitution ci-dessous ainsi que celles mentionnées dans la notice doivent être strictement suivies.
Aspirer le solvant dans la seringue fournie en utilisant l'aiguille destinée à la reconstitution (20 G, sans dispositif de sécurité) et le transférer dans le flacon contenant la poudre. Reconstituer la suspension en faisant osciller doucement le flacon, pendant une durée suffisamment longue pour obtenir une suspension laiteuse et homogène. Ne pas retourner le flacon.
Il est important de vérifier l'absence de poudre en suspension dans le flacon. La suspension obtenue est alors aspirée à nouveau dans la seringue, sans retourner le flacon. Remplacer ensuite l'aiguille destinée à la reconstitution par l'aiguille pour l'injection (20 G, munie d'un dispositif de sécurité), qui est à utiliser pour administrer le produit.
Étant donné que le produit est une suspension, l'injection doit s'effectuer dans le muscle fessier, juste après la reconstitution afin de prévenir toute précipitation.
Uniquement pour usage unique.
Éliminer les aiguilles utilisées, tout médicament non utilisé ou déchet conformément à la réglementation en vigueur.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

IPSEN sa
Treurenberg 2 - 4 boîte 4
1000 Bruxelles
Belgique

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

BE362284
LU : 2011010123
● Numéro national 0591517: 1 flacon

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

Date de première autorisation : 09.10.2009
Date de renouvellement de l'autorisation : 17.04.2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2025