1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Decapeptyl Sustained Release 3,75 mg poudre et solvant pour suspension injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon avec de la poudre : acétate de triptoréline correspondant à 4,2 mg de triptoréline (4,2 mg de principe actif par flacon d'injection permettent d'administrer une dose effective de 3,75 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
Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extragénitale.

Fibromes
Traitement des fibromes utérins préalablement à la chirurgie :

- si associés à une anémie (hémoglobine ≤ 8 g/dl)
- si la taille du fibrome doit être réduite pour faciliter ou permettre la chirurgie endoscopique ou transvaginale.

Infertilité féminine
Optimisation de la stimulation ovarienne par association de Decapeptyl Sustained Release et de gonadotrophines exogènes (HMG, FSH, HCG) dans le cadre d'une fécondation *in vitro* suivie d'un transfert d'embryons (FIVETE), un transfert intratubaire de gamètes (GIFT) ou un transfert intratubaire de zygotes (ZIFT).

Cancer du sein
En association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, traitement adjuvant du cancer du sein de stade précoce et répondant à l'hormonothérapie, chez les femmes présentant un risque élevé de récurrence et un statut de pré-ménopause confirmé après la fin de la chimiothérapie (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1).

Puberté précoce d'origine centrale
Avant 8 ans chez la fille et de 10 ans chez le garçon.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Parce que Decapeptyl Sustained Release 3,75 mg est une suspension de microsphères, l'injection intravasculaire involontaire est absolument à éviter.

Decapeptyl Sustained Release 3,75 mg doit être administré sous la supervision d'un médecin.

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

Il est important d'effectuer les injections en suivant rigoureusement les instructions de la notice.

Toute mauvaise manipulation conduisant à la perte d'une quantité de suspension supérieure à celle qui reste normalement dans le matériel utilisé pour l'injection doit être signalée.
Une fois la suspension préparée, elle doit être injectée immédiatement par voie intramusculaire profonde.

Cancer de la prostate
Une injection intramusculaire de Decapeptyl Sustained Release toutes les 4 semaines.
Durée du traitement : voir rubrique 5.1.

Endométriose
1 injection intramusculaire de Decapeptyl Sustained Release toutes les 4 semaines.
Le traitement doit être entamé dans les 5 premiers jours du cycle.
La durée du traitement dépend de la gravité initiale de l'endométriose et de l'évolution des manifestations cliniques (fonctionnelles et anatomiques) pendant le traitement. En principe, elle est de 4 à 6 mois. La durée du traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique 4.8). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une deuxième cure par la triptoréline ou par les autres analogues 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.

Fibrome
1 injection intramusculaire avec Decapeptyl Sustained Release toutes les 4 semaines.
Le traitement doit être entamé dans les 5 premiers jours du cycle menstruel. La durée du traitement ne peut pas dépasser 3 mois.

Infertilité féminine
1 injection intramusculaire de Decapeptyl Sustained Release à partir du deuxième jour du cycle.
En général, la stimulation par les gonadotrophines est pratiquée quand le taux d'œstrogènes est inférieur à 50 pg/ml (en général vers le 15e jour).

Cancer du sein
Une injection intramusculaire toutes les 4 semaines, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase.
Le traitement par triptoréline doit débuter après la fin de la chimiothérapie, dès que le statut de pré-ménopause a été confirmé (voir rubrique 4.4).
Le traitement par triptoréline doit être instauré au moins 6 à 8 semaines avant le début du traitement par l'inhibiteur de l'aromatase. Au moins deux injections de triptoréline (en respectant un intervalle de 4 semaines entre les injections) doivent être administrées avant le début du traitement par l'inhibiteur de l'aromatase.
Pendant le traitement par l'inhibiteur de l'aromatase, l'administration de triptoréline ne doit pas être interrompue afin d'éviter toute augmentation rebond des taux circulants d'œstrogènes chez les femmes non ménopausées.
Dans le cadre d'un traitement adjuvant en association avec une autre hormonothérapie, la durée de traitement recommandée est de maximum 5 ans.

Population pédiatrique
Puberté précoce d'origine centrale
Le traitement des enfants par la triptoréline doit se faire sous la supervision d'un pédiatre endocrinologue, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant l'expérience du traitement de la puberté précoce d'origine centrale.

Enfant pesant plus de 30 kg : 1 injection intramusculaire toutes les 4 semaines (28 jours).

Enfant pesant entre 20 et 30 kg : deux tiers de la dose par voie intramusculaire, toutes les 4 semaines (28 jours) ; il faut donc administrer deux tiers du volume de la suspension reconstituée.

Enfant pesant moins de 20 kg : la moitié de la dose par voie intramusculaire, toutes les 4 semaines (28 jours) : il faut donc administrer la moitié du volume de la suspension reconstituée.

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.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la GnRH, aux agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Grossesse et allaitement.
Dans le cadre d'un cancer du sein chez une femme non ménopausée : Instauration du traitement par un inhibiteur de l'aromatase avant l'obtention d'une suppression ovarienne adéquate par la triptoréline (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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).

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 en être informés et recevoir un traitement adapté en cas d'apparition de symptômes dépressifs. 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 3,75 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 hypophyso-gonadique. Le fonctionnement normal est habituellement restauré à l'arrêt du traitement. Des tests diagnostiques de l'axe hypophyso-gonadique 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

Avant de prescrire la triptoréline, il est nécessaire de vérifier 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.

Fibromyomes et 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) susceptibles de ne pas avoir 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).

Aux doses recommandées, la triptoréline induit 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 2 mois environ après la dernière injection. Une contraception non-hormonale doit être utilisée pendant le traitement et jusqu'à un mois après 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.

Lors d'un traitement des fibromes utérins, il est recommandé de mesurer régulièrement la taille des fibromes. Quelques rapports d'hémorragie chez des patientes présentant des fibromes sous-muqueux ont été signalés après un traitement par un analogue de la GnRH. Dans les cas typiques, l'hémorragie est survenue 6 à 10 semaines après l'instauration du traitement.

Infertilité féminine
Le recrutement folliculaire induit par l'utilisation d'analogues de la GnRH et de gonadotrophines peut augmenter de façon importante chez une minorité de patientes prédisposées, surtout en présence d'un syndrome d'ovaires polykystiques.

La réponse ovarienne à l'association triptoréline-gonadotrophines peut varier d'une patiente à l'autre pour une même dose et, dans certains cas, d'un cycle à l'autre chez une même patiente.
L'induction de l'ovulation doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite, avec des contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers.

Comme pour les autres analogues de la GnRH, des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) liés à l'utilisation de l'association triptoréline-gonadotrophines ont été rapportés. En cas de réponse ovarienne exagérée, il est recommandé d'arrêter les injections de gonadotrophines pour interrompre le cycle de stimulation.

Chez des patients en insuffisance rénale ou hépatique, la triptoréline a une demi-vie terminale moyenne de 7 à 8 heures, par rapport à 3 à 5 heures chez les personnes en bonne santé. Malgré cet allongement de l'exposition, on ne s'attend pas à ce que la triptoréline soit présente dans la circulation au moment du transfert d'embryons.

Cancer du sein
En vue d'obtenir une suppression ovarienne adéquate chez les femmes non ménopausées, le traitement par triptoréline doit être administré pendant au moins 6 à 8 semaines avant le début du traitement par l'inhibiteur de l'aromatase, et les injections mensuelles de triptoréline doivent être administrées selon le schéma établi et sans interruption pendant toute la durée du traitement par l'inhibiteur de l'aromatase.

Chez les femmes présentant un statut de pré-ménopause au moment du diagnostic du cancer du sein puis une aménorrhée apparaissant après de la chimiothérapie, il est possible ou non que les ovaires continuent à produire des œstrogènes. Quel que soit le statut menstruel, le statut de pré-ménopause doit être confirmé après la chimiothérapie et avant le début du traitement par triptoréline, par la détermination de concentrations sanguines d'oestradiol et de FSH (hormone folliculostimulante) se situant dans l'intervalle de référence pour les femmes pré-ménopausées, afin d'éviter tout traitement inutile par triptoréline en cas de ménopause induite par la chimiothérapie. Après le début du traitement par triptoréline, il est important de confirmer l'obtention d'une suppression ovarienne adéquate (ménopause induite par un analogue de la gonadotrophine) en réalisant des dosages sériés des taux circulants de FSH et d'oestradiol si ce sous-groupe de femmes entre en considération pour le traitement par un inhibiteur de l'aromatase selon les recommandations cliniques actuelles. Par conséquent, la suppression ovarienne doit être confirmée par la détermination de concentrations sanguines faibles de FSH et d'oestradiol avant le début du traitement par l'inhibiteur de l'aromatase. Ces mesures doivent être répétées tous les trois mois pendant toute la durée du traitement combiné par la triptoréline et un inhibiteur de l'aromatase, afin d'éviter toute augmentation rebond des taux circulants d'œstrogènes, induite par l'inhibiteur de l'aromatase et pouvant avoir des conséquences pour le cancer du sein. Il est important de noter que les taux circulants de FSH sont abaissés en réponse à la suppression ovarienne induite par l'analogue de la gonadotrophine (ménopause induite), contrairement à ce qui se passe au cours de la ménopause naturelle, où les taux de FSH sont élevés.

Lorsqu'elle est utilisée comme traitement adjuvant en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, la triptoréline induit un risque élevé d'ostéoporose. En cas de traitement combiné par la triptoréline et un inhibiteur de l'aromatase, on signale une fréquence plus élevée d'ostéoporose qu'avec l'association au tamoxifène (39 % contre 25 %).

Une détermination de la densité minérale osseuse doit être réalisée avant le début du traitement par triptoréline, en particulier chez les femmes

présentant des facteurs de risque multiples d'ostéoporose. Ces patientes doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement ou une prophylaxie de l'ostéoporose doit être instauré(e) si cela s'avère adéquat.

Chez les femmes non ménopausées ayant un cancer du sein de stade précoce et répondant à l'hormonothérapie, le traitement par la triptoréline en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase doit s'effectuer sur base d'une évaluation individuelle et soigneuse des risques et des bénéfices.

Les patientes ayant interrompu le traitement par triptoréline doivent également arrêter le traitement par inhibiteurs de l'aromatase endéans le mois suivant la dernière administration de la triptoréline (en cas de formulation à administrer tous les mois).

Lorsque la triptoréline est associée à un inhibiteur de l'aromatase ou au tamoxifène, le risque d'affections musculo-squelettiques (notamment de douleurs articulaires ou musculo-squelettiques) est d'environ 89 % en cas d'association à un IA et d'environ 76 % en cas d'association au tamoxifène.

En cas d'association de la triptoréline avec l'exémestane ou le tamoxifène, une hypertension a été mentionnée en tant qu'effet indésirable ciblé, à une fréquence définie comme « très fréquente » (voir rubrique 4.8). Les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein et traitées par la triptoréline en association avec l'exémestane ou le tamoxifène, doivent faire l'objet d'une surveillance régulière de la tension artérielle et des facteurs de risque cardiovasculaires.

En cas d'association de la triptoréline avec l'exémestane ou le tamoxifène, une hyperglycémie et un diabète ont été signalés en tant qu'effets indésirables ciblés, à une fréquence définie comme « fréquente » (voir rubrique 4.8). Les femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein et traitées par la triptoréline en association avec l'exémestane ou le tamoxifène, doivent faire l'objet d'une surveillance régulière des facteurs de risque de diabète et d'un contrôle régulier de la glycémie ; si cela s'avère nécessaire, un traitement antidiabétique adéquat doit être instauré selon les recommandations nationales en vigueur.

Dans tous les groupes de traitement des études TEXT et SOFT, une dépression est survenue chez environ 50 % des patientes traitées par la triptoréline en association avec le tamoxifène ou l'exémestane, mais moins de 5 % des patientes présentaient une dépression sévère (grade 3-4). Par conséquent, les patientes doivent être informées et recevoir un traitement adéquat si des symptômes apparaissent. Les patientes ayant une dépression connue ou des antécédents de dépression doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant la thérapie.

Une attention particulière doit également être accordée aux informations de prescription de l'exémestane et du tamoxifène, afin d'obtenir les informations pertinentes relatives à la sécurité d'utilisation de ces médicaments lorsqu'ils sont associés à la triptoréline.

En raison de l'atteinte cytotoxique du tissu gonadique, la chimiothérapie peut induire une aménorrhée temporaire ou une perte permanente de la fonction ovarienne. Conformément aux recommandations des directives cliniques, le maintien du statut de pré-ménopause doit être confirmé après la fin de la chimiothérapie, grâce à la détermination de concentrations sanguines d'oestradiol et de FSH comprises dans l'intervalle de référence pour les femmes non ménopausées.

Population pédiatrique
Puberté précoce d'origine centrale
Chez les filles, il est nécessaire de vérifier que la patiente n'est pas enceinte avant de prescrire la triptoréline.

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.

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

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 apparaitre 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 le triptoréline est administré 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 3,75 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, procaïnamide, 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
La triptoréline peut réduire la fertilité masculine tant que la testostérone est abaissée.
Une grossesse doit être exclue avant d'utiliser la triptoréline en traitement de l'infertilité. Lorsque la triptoréline est utilisée en traitement de l'infertilité, 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 (voir rubrique 4.4)
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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1.000 à <1/100) ; rare (≥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 1.				Nasopharyngite	
Affections hématologiques et du système lymphatique 2.			Thrombocytose		Anémie
Affections du système immunitaire 3.		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition 4.			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 5.			Altération de la vision	Sensation anormale au niveau des yeux Troubles visuels	
Affections de l'oreille et du labyrinthe 6.			Acouphènes Vertiges		
Affections endocriniennes 7.					Apoplexie hypophysaire**
Affections cardiaques 8.			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 9.		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

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 10.			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 11.	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 12.		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 (≤ 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 (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥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	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections endocriniennes				Apoplexie hypophysaire***
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis	
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

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	Troubles mammaires Dyspareunie Saignements génitaux (y compris saignements vaginaux, hémorragies de privation) Syndrome d'hyperstimula-tion 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) Œdème périphérique		Pyrexie Malaise
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 (≥ 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 métrorrhagies, peuvent survenir dans le mois suivant la première injection.

Lorsque ce médicament est utilisé dans le cadre du traitement de l'infertilité, l'association avec des gonadotrophines peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées.

Cancer du sein
Au cours des études TEXT et SOFT, les effets indésirables les plus fréquemment observés en cas d'association de la triptoréline avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, pendant une durée allant jusqu'à 5 ans, étaient : bouffées vasomotrices, affection musculo-squelettique, fatigue, insomnie, hyperhidrose, sécheresse vulvovaginale et dépression.

Le tableau suivant présente les fréquences des effets indésirables signalés en cas d'association de la triptoréline avec le tamoxifène (N = 2325) ou l'exémestane (N = 2318). La classification des fréquences est la suivante : 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	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections cardiaques			Ischémie myocardique	Allongement de l'intervalle QT
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diabète sucré (intolérance au glucose) Hyperglycémie		
Affections gastro-intestinales	Nausées			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Réaction au site d'injection		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Affection musculo-squelettique Ostéoporose	Fracture		
Affections du système nerveux			Ischémie cérébrale Hémorragie du système nerveux central	
Affections psychiatriques	Insomnie Diminution de la libido Dépression			
Affections du rein et des voies urinaires	Incontinence urinaire			
Affections des organes de reproduction et du sein	Dyspareunie Sécheresse vulvovaginale			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose			
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices Hypertension	Embolie		

Les EI identifiés ci-dessus doivent être mentionnés en complément des EI de la triptoréline identifiés chez les hommes et les femmes, qui sont décrits dans les tableaux ci-dessus, en vue de décrire le profil total d'EI lié à l'association d'un médicament inducteur d'une SFO avec l'exémestane ou le tamoxifène.

En cas d'association de triptoréline et d'exémestane, on signale une fréquence plus élevée d'ostéoporose qu'avec l'association au tamoxifène (39% contre 25%) (voir rubrique 4.4).

Les affections musculo-squelettiques et les fractures ont également été plus fréquemment signalées en cas d'association à l'exémestane qu'avec l'association au tamoxifène (respectivement 89% contre 76% et 6,8% contre 5,2%).

En cas d'association de triptoréline avec l'exémestane ou le tamoxifène, une hypertension a été mentionnée en tant qu'effet indésirable ciblé, à une fréquence définie comme « très fréquente » (respectivement 23% et 22%).

En cas d'association de triptoréline avec l'exémestane ou le tamoxifène, une hyperglycémie et un diabète ont été signalés en tant qu'effets indésirables ciblés, à une fréquence définie comme « fréquente » (hyperglycémie : respectivement 2,6% et 3,4% ; diabète : respectivement 2,3% et 2,3%).

Tolérance générale chez la population pédiatrique (voir rubrique 4.4)
La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 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 (*pseudotumor cerebri*) (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
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.*

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 et effets pharmacodynamiques
La triptoréline est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH (hormone de libération de gonadotrophines) naturelle.
Les études chez l'homme et l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline inhibe la sécrétion gonadotrope, supprimant les fonctions testiculaires et ovariennes. D'autres études effectuées chez l'animal semblent indiquer un autre mode d'action : un effet direct au niveau des gonades suite à une diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH.

Efficacité et sécurité cliniques
Cancer de la prostate
L'administration de Decapeptyl Sustained Release peut entraîner une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH, ce qui a pour corollaire une augmentation (« flare-up ») du taux de testostérone chez l'homme et du taux d'estradiol chez la femme. La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH conduisant à une diminution des taux de testostérone et d'oestradiol qui deviennent équivalents à ceux observés après la castration dans un délai d'environ 20 jours après l'injection et pendant toute la période de libération du principe actif.
Au début du traitement, il est possible d'observer une augmentation passagère des phosphatases acides chez l'homme.

Le traitement est susceptible d'entraîner une amélioration des signes fonctionnels et objectifs.

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'IC_{95},71% unilatéral à 1,79 ou de l'IC_{95},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.

Endométriose
L'administration prolongée de triptoréline entraîne une suppression de la sécrétion d'œstrogènes dans les ovaires et la disparition de la stimulation du tissu endométriosique à partir de la troisième semaine.

Fibromes utérins
La suppression de la sécrétion d'œstrogènes peut entraîner une réduction significative du volume des fibromes pendant la durée du traitement.

On ne dispose que de quelques études randomisées qui ont évalué le rôle des analogues de la GnRH dans le traitement préopératoire des fibromes utérins. Il semble y avoir un effet bénéfique en termes de réduction des saignements préopératoires. L'avantage du traitement a été observé chez les femmes anémiques (hémoglobine ≤ 8 g/dl). Les études ont montré une réduction du volume de l'utérus et/ou des fibromes. Les études cliniques ont montré que 90-100% des patientes présentant des fibromes ont atteint un état d'aménorrhée dans les 2 mois suivant le début du traitement et que la triptoréline soulageait les symptômes associés aux fibromes utérins comme les douleurs abdominales, la dysménorrhée et les ménorragies.

Infertilité féminine
Dans le cadre de la fécondation médicalement assistée (FIVETE, GIFT, ZIFT), une injection intramusculaire de Decapeptyl Sustained Release entraîne la suppression des pics endogènes intercurrents de LH (cause de 25% des échecs de stimulation). En association avec un traitement par gonadotrophines exogènes (HMG, FSH, HCG), on obtient une folliculogenèse de meilleure qualité, un meilleur recrutement folliculaire, une chronologie (timing) plus régulière de la récolte ovocytaire et, par conséquent, un meilleur taux de grossesse par cycle.

Cancer du sein
Des études cliniques ont été réalisées chez des femmes non ménopausées ayant un cancer du sein de stade précoce et répondant à l'hormonothérapie, avec la triptoréline en vue d'induire une suppression de la sécrétion ovarienne d'oestradiol, la principale source d'œstrogènes. Des études réalisées chez des femmes en bonne santé et des femmes atteintes d'endométriose, ont révélé que l'effet de la triptoréline apparaît au cours des 3 à 4 semaines suivant l'administration.

Deux études de phase 3 (études SOFT et TEXT) ont exploré le bénéfice à 5 ans lié à la suppression de la fonction ovarienne (SFO), en cas d'association au tamoxifène (T) ou à un inhibiteur de l'aromatase (exémestane - E), chez des femmes non ménopausées ayant un cancer du sein de stade précoce et répondant à l'hormonothérapie.

La triptoréline était le principal traitement utilisé pour obtenir une SFO (chez 91,0% des sujets randomisés de l'étude SOFT et chez 100% des sujets de l'étude TEXT). Les 9% restants des femmes de l'étude SOFT avaient subi une ovariectomie bilatérale ou une irradiation ovarienne bilatérale.

Résultats de l'étude SOFT
L'étude SOFT a été conçue pour répondre à la question de la valeur ajoutée d'une SFO en complément du tamoxifène dans le cadre du traitement adjuvant de femmes non ménopausées ayant un cancer du sein de stade précoce et répondant à l'hormonothérapie.

Au total, 3 047 femmes ont fait l'objet d'une analyse (1 015 femmes dans le bras T+SFO, 1 018 femmes dans le bras T seul et 1 014 femmes dans le bras E+SFO).

Au terme d'un suivi médian de 67 mois (5,6 ans), le traitement par T+SFO a réduit de manière non significative le risque d'un événement de Survie Sans Maladie (SSM), par comparaison au traitement par T seul (HR=0,83 ; IC à 95% : 0,66-1,04 ; p=0,10). Le taux de SSM estimé à 5 ans était de 86,6 % (IC à 95% : 84,2%-88,7%) pour les femmes assignées au traitement par T+SFO, tandis qu'il était de 84,7% (IC à 95% : 82,2%-86,9%) pour les femmes assignées au traitement par T seul.

Néanmoins, après un ajustement réalisé sur base de covariables préspécifiées en utilisant le modèle multivarié de Cox, les femmes assignées au traitement par T+SFO présentaient une réduction significative du risque d'un événement de SSM, par comparaison aux femmes assignées au traitement par T seul, avec une réduction de 22% (HR=0,78 ; IC à 95% : 0,62-0,98 ; p=0,03).

Les femmes assignées au traitement par T+SFO présentaient une réduction non significative du risque d'un événement de cancer du sein, par comparaison aux femmes assignées au traitement par T seul (HR=0,81 ; IC à 95 % : 0,63-1,03 ; p=0,09). Le taux d'intervalle sans cancer du sein (BCFI, *Breast Cancer Free Interval*) estimé à 5 ans était de 88,4% (IC à 95% : 86,1%-90,3%) pour les femmes assignées au traitement par T+SFO, tandis qu'il était de 86,4% (IC à 95% : 84,0%-88,5%) pour les femmes assignées au traitement par T seul.

Néanmoins, après un ajustement réalisé sur base de covariables préspécifiées en utilisant le modèle multivarié de Cox, les femmes assignées au traitement par T+SFO présentaient une réduction significative du risque d'un événement de BCFI, par comparaison aux femmes assignées au traitement par T seul, avec une réduction de 25% (HR=0,75 ; IC à 95% : 0,59-0,96 ; p=0,02).

Le bénéfice absolu est plus élevé chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. Le taux de SSM à 5 ans chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante était de 80,7% dans le bras T + SFO et de 77,1% dans le bras T seul (HR=0,82 ; IC à 95% : 0,64-1,07), avec un bénéfice absolu de 3,6% en faveur de l'association T+SFO.

En particulier, au cours d'une analyse post-hoc, le bénéfice lié à l'ajout d'une SFO était apparent pour la SSM à 5 ans dans le sous-groupe des femmes âgées de moins de 40 ans (HR=0,74 ; IC à 95% : 0,53-1,03), avec un bénéfice absolu de 4,4% en faveur de l'association T+SFO, par comparaison au traitement par T seul.

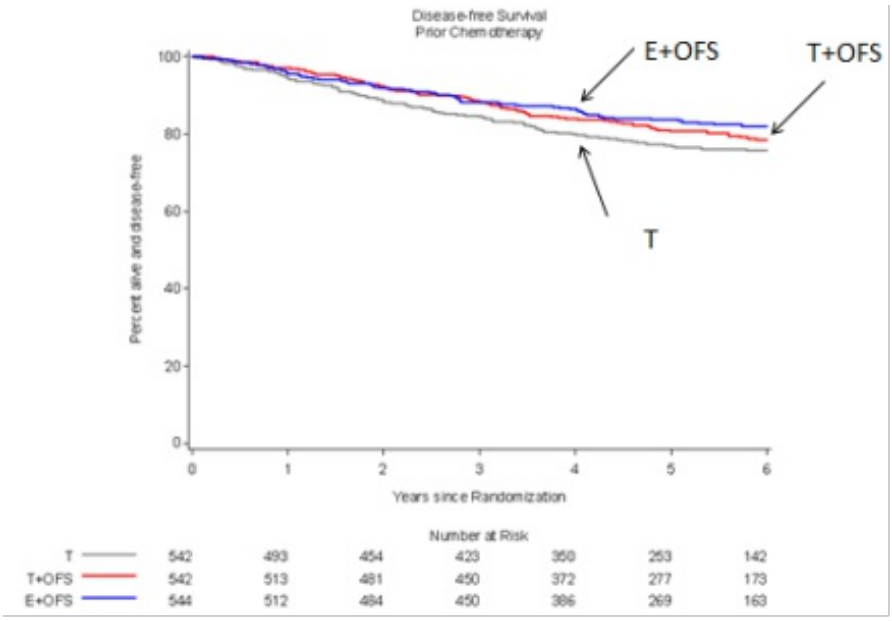
Au cours de l'étude SOFT, les sujets assignés au traitement par E+SFO présentaient une réduction statistiquement significative du risque d'un événement de SSM, par comparaison aux sujets assignés au traitement par T seul (HR=0,68, IC à 95% : 0,53-0,86). Le taux de SSM estimé à 5 ans était de 89,0% (IC à 95% : 86,8%-90,9%) parmi les sujets assignés au traitement par E+SFO, alors qu'il était de 84,7% (IC à 95% : 82,2%-86,9%) parmi les sujets assignés au traitement par T seul.

Les sujets assignés au traitement par E+SFO présentaient une réduction statistiquement significative du risque d'un événement de cancer du sein, par comparaison aux sujets assignés au traitement par T seul (HR=0,64 ; IC à 95% : 0,49-0,83). Le taux de BCFI estimé à 5 ans était de 90,9 % (IC à 95% : 88,9%-92,6%) parmi les sujets assignés au traitement par E+OFS, alors qu'il était de 86,4 % (IC à 95% : 84,0%-88,5%) parmi les sujets assignés au traitement par T seul.

Les sujets assignés au traitement par E+SFO présentaient une réduction statistiquement significative du risque d'une récurrence à distance, par comparaison aux sujets assignés au traitement par T seul (HR=0,71 ; IC à 95% : 0,52-0,96). Le taux d'intervalle sans récurrence à distance (DRFI, *Distant Recurrence Free Interval*) estimé à 5 ans était de 93,0 % (IC à 95% : 91,2%-94,5%) parmi les sujets assignés au traitement par E+OFS, alors qu'il était de 90,7% (IC à 95% : 88,6%-92,4%) parmi les sujets assignés au traitement par T seul.

Le bénéfice absolu est plus élevé chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. Le taux de SSM à 5 ans chez les femmes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante était de 83,8% dans le bras E + SFO et de 77,1% dans le bras T seul (HR=0,70, IC à 95% : 0,53-0,92), avec un bénéfice absolu de 6,7% en faveur de l'association E+SFO.

Estimations de la SSM selon le modèle de Kaplan-Meier, chez des femmes ayant reçu une chimiothérapie antérieure

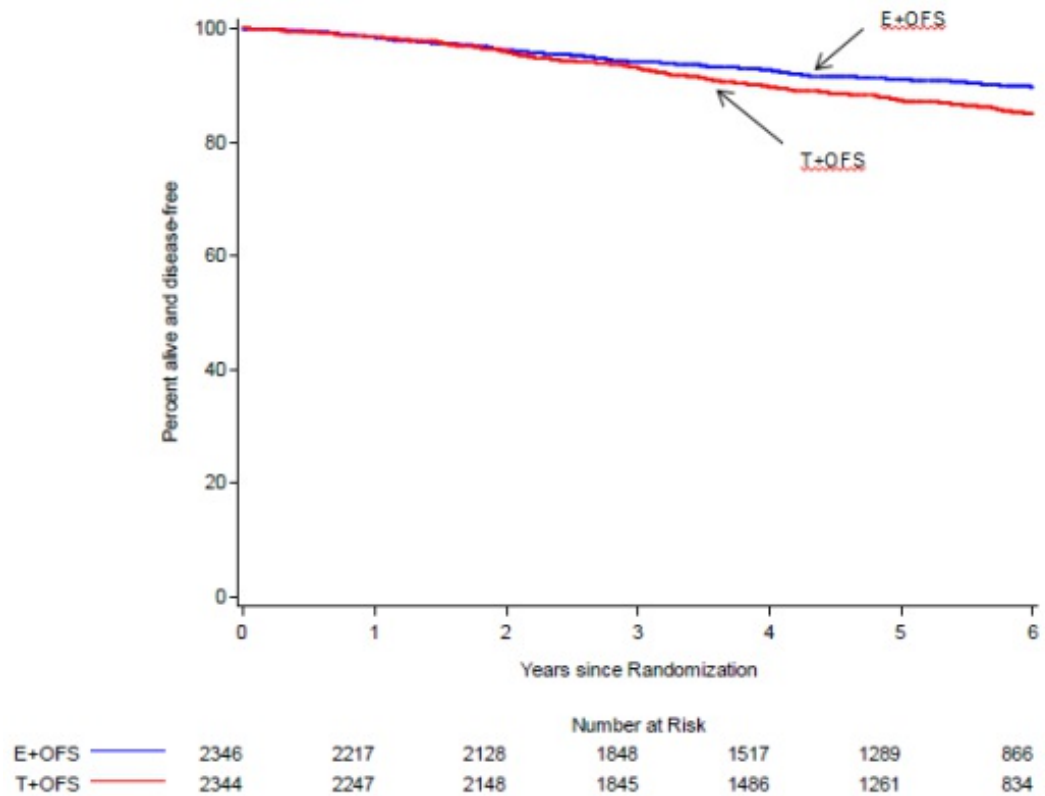


Dans les 3 bras de l'étude SOFT, les femmes ayant reçu une chimiothérapie présentaient une proportion plus élevée de critères cliniques indiquant un risque élevé de récurrence : 49,3% de femmes âgées de moins de 40 ans, 56,9% présentant des ganglions lymphatiques positifs, 47,0% ayant une tumeur du sein dont la taille est > 2 cm et 33,7% ayant une tumeur de grade 3.

Résultats combinés des études SOFT et TEXT
L'objectif primaire de l'étude TEXT était de comparer le rôle des inhibiteurs de l'aromatase (exémestane) chez les femmes traitées par SFO et chez les femmes traitées par l'association T+SFO, incluant toutes les femmes issues des études SOFT et TEXT. Au total, 4 690 femmes ont fait l'objet d'une analyse : 2 346 femmes dans le bras E+SFO et 2 344 femmes dans le bras T+SFO.

Au terme d'un suivi médian de 68 mois (5,7 ans), le traitement par E+SFO a réduit de manière statistiquement significative le risque d'un événement de SSM, par comparaison au traitement par T+SFO (HR=0,72 ; IC à 95% : 0,60-0,86 ; p=0,0002). Le taux de SSM estimé à 5 ans était de 91,1% (IC à 95% : 89,7 %-92,3%) pour les femmes assignées au traitement par E+SFO, tandis qu'il était de 87,3% (IC à 95% : 85,7%-88,7%) pour les femmes assignées au traitement par T+SFO.

Estimations de la SSM selon le modèle de Kaplan-Meier, comparaison SFO+E et SFO+T



Les femmes assignées au traitement par E+SFO présentaient une réduction statistiquement significative du risque d'un événement du cancer du sein, par comparaison aux femmes assignées au traitement par T+SFO (HR=0,66 ; IC à 95 % : 0,55-0,80 ; p<0,0001). Le taux de BCFI estimé à 5 ans s'améliorait et atteignait 92,8 % (IC à 95 % : 91,6 %-93,9 %) pour les femmes assignées au traitement par E+SFO, tandis qu'il était de 88,8 % (IC à 95 % : 87,3 %-90,1 %) pour les femmes assignées au traitement par T+SFO.

Population pédiatrique

Puberté précoce d'origine centrale

L'inhibition de l'hyperactivité gonadotrope hypophysaire entraîne, chez les deux sexes, la suppression des pics de LH après un test de stimulation à la LHRH, puis la suppression de la sécrétion d'œstradiol ou de testostérone, et une amélioration du rapport âge statural / âge osseux et de la stature finale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Chez le volontaire sain adulte :
La triptoréline (100 µg) administrée par voie sous-cutanée est rapidement absorbée ($t_{max.}$= 0,63 ± 0,26 h pour un pic de concentration plasmatique (C_{max}) = 1,85 ± 0,23 ng/ml).
Après une phase de distribution de 3 à 4 h, l'élimination se fait avec une demi-vie biologique de 7,6 ± 1,6 h. La clairance plasmatique totale est de 161 ± 28 ml/min. Le volume de distribution est de 1562 ± 158 ml/kg.

Chez les hommes :
Après injection intramusculaire de la préparation à libération prolongée, le principe actif est libéré dans une première phase à partir de la surface des microsphères. Il s'ensuit une phase de libération régulière de triptoréline (C_{max} = 0,32 ± 0,12 ng/ml) avec une vitesse de libération moyenne de 46,6 ± 7,1 µg/jour. La biodisponibilité de la suspension de microsphères est d'environ 53% sur une période d'un mois.

Chez les femmes :
Chez les femmes atteintes d'endométriose et de fibromes utérins, le pic de concentration sanguine de triptoréline est atteint 2 à 6 heures après l'injection intramusculaire. Le pic atteint 11 ng/ml. Il n'y a aucun signe d'accumulation du produit après 6 injections mensuelles. Le taux sanguin minimal varie entre 0,1 et 0,2 ng/ml. La biodisponibilité du produit à libération prolongée est d'environ 50%.
Ces données observées chez des patientes atteintes d'endométriose et de fibromes utérins, peuvent être extrapolées aux patientes ayant un cancer du sein, car on ne s'attend pas à ce que la maladie ait un impact sur les propriétés de libération prolongée du produit.

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.

Elimination
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 (Clcreat) 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 (Clcreat 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 (Clcreat 8,9 ml/min) et de 7,65 heures chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Clcreat 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 3,75 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 Cmax 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

Les données précliniques n'ont identifié aucun risque particulier pour l'être humain. Ces données proviennent d'études pharmacologiques conventionnelles de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction.

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 µg/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 µg/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 µg/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.

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 2 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'une des aiguilles, 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 pour l'injection.
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 MARCHE

IPSEN nv
Treurenberg 2 - 4, boîte 4
1000 Bruxelles

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

BE145826
LU: 1996035542
● Numéro national 0299942: 1 flacon

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

Date de première autorisation : 20 décembre 1988.
Date de renouvellement de l'autorisation : 4 juin 2007.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2025