1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat triptoreline pamoaat, overeenkomend met 22,5 mg triptoreline.
Na reconstitutie met 2 ml oplosmiddel bevat 1 ml bereide suspensie 11,25 mg triptoreline.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie met verlengde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg is aangewezen voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde, hormoonafhankelijke prostaatkanker.
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg is aangewezen voor de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker in combinatie met radiotherapie. Zie rubriek 5.1.

Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg is aangewezen voor de behandeling van centrale pubertas praecox (CPP) bij kinderen van 2 jaar en ouder, in geval van optreden van CPP vóór de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en vóór 10 jaar bij jongens.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg is 22,5 mg triptoreline (1 injectieflacon), toegediend om de 6 maanden (vierentwintig weken) als een enkelvoudige intramusculaire injectie.

Klinische gegevens in hoog-risico gelokaliseerde of 'lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker als bijkomende behandeling bij en na radiotherapie' hebben aangetoond dat radiotherapie gevolgd door langdurige androgeendeprivatietherapie te verkiezen is boven radiotherapie gevolgd door kortetermijnandrogeendeprivatietherapie. Zie rubriek 5.1. De behandelingsduur van androgeendeprivatietherapie, die in medische richtlijnen wordt aanbevolen voor patiënten met hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde prostaatkanker die radiotherapie krijgen, is 2-3 jaar.

Bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker die geen chirurgische castratie hebben ondergaan, die een GnRH-agonist zoals triptoreline krijgen, en die geschikt zijn voor een behandeling met abirateronacetaat, een remmer van de biosynthese van androgenen, of enzalutamide, een remmer van de androgeenreceptorfunctie, moet de behandeling met de GnRH-agonist worden voortgezet.

Patiënten met verminderde nier- of leverfunctie
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met verminderde nier- of leverfunctie.

Pediatrische patiënten
Pubertas praecox (voor de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en voor 10 jaar bij jongens)
De behandeling van kinderen met Decapeptyl SR 22,5 mg moet onder het algemeen toezicht staan van een kinderendocrinoloog of een pediater of een endocrinoloog met ervaring in de behandeling van centrale pubertas praecox.
De behandeling moet worden gestopt rond de fysiologische leeftijd van de puberteit bij jongens en meisjes, en mag niet voortgezet worden bij meisjes als een botrijping van ouder dan 12-13 jaar werd bereikt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij jongens in verband met het optimale tijdstip om de behandeling te stoppen op basis van de botleeftijd; het is echter aanbevolen om de behandeling te stoppen bij jongens als een botrijpingsleeftijd van 13-14 jaar werd bereikt.

Wijze van toediening
Net zoals bij andere geneesmiddelen voor injectie, moet regelmatig van injectieplaats gewisseld worden.
Eens gereconstitueerd, moet de suspensie van Decapeptyl SR 22,5 mg relatief snel en op ononderbroken wijze intramusculair geïnjecteerd worden om een eventuele blokkering van de naald te vermijden.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Decapeptyl SR 22,5 mg is alleen bestemd voor intramusculair gebruik.
Aangezien Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg een suspensie van microgranules is, moet onachtzame intravasculaire injectie absoluut vermeden worden.
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg moet worden toegediend onder toezicht van een arts.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor GnRH, zijn analogen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).
Triptoreline is niet aangewezen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van GnRH-agonisten kan leiden tot een afname van de botmineraaldichtheid. Bij mannen suggereren de preliminaire gegevens dat het gebruik van een bisfosfonaat in combinatie met een GnRH-agonist het botmineraalverlies kan verminderen. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholgebruik, rokers, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de botmineraaldichtheid verminderen, bijv. anticonvulsiva of corticoïden, familiale voorgeschiedenis van osteoporose, malnutritie).
In zeldzame gevallen kan de behandeling met GnRH-agonisten de aanwezigheid van een vroeger onbekend adenoom uitgaand van de gonadotrope cellen in de hypofyse aan het licht brengen. Deze patiënten kunnen hypofysaire apoplexie vertonen, die gekenmerkt wordt door plotselinge hoofdpijn, braken, gezichtsverlies en oftalmoplegie.

Bij patiënten die met GnRH-agonisten zoals triptoreline behandeld worden, bestaat een verhoogd risico op het zich manifesteren van een depressie (die ernstig kan zijn). Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en aangepast behandeld worden, indien de symptomen zich voordoen. Patiënten met bekende depressie moeten nauwlettend gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Voorzichtigheid is geboden in geval van intramusculaire injectie bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia, omwille van het potentiële risico op hematomen op de injectieplaats. De werkzaamheid en de veiligheid van Decapeptyl SR 22,5 mg zijn alleen vastgesteld voor de toediening via intramusculaire weg. Subcutane toediening is niet aanbevolen.

Er zijn convulsies gemeld bij GnRH-analogen, vooral bij kinderen. Sommige van deze patiënten hadden risicofactoren voor aanvallen (zoals een voorgeschiedenis van epilepsie, intracraniële tumoren of co-medicatie met geneesmiddelen die een gekend risico op epileptische aanvallen vertonen). Er zijn ook convulsies gemeld bij patiënten zonder dergelijke risicofactoren.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. is nagenoeg “natriumvrij”.

Mannen

Prostaatkanker
Net zoals andere GnRH-agonisten veroorzaakt triptoreline eerst een kortstondige stijging van de serum testosteronspiegels. Hierdoor kunnen tijdens de eerste weken van de behandeling soms geïsoleerde gevallen van tijdelijke verergering van de tekenen en symptomen van prostaatkanker optreden. Tijdens de eerste behandelingsfase moet aanvullende toediening van een geschikt antiandrogeen overwogen worden om de initiële stijging van de serum testosteronspiegels en de verergering van de klinische symptomen tegen te gaan.

Een klein aantal patiënten kan een tijdelijke verergering van de tekens en symptomen van hun prostaatkanker (opflakkering van de tumor) en een tijdelijke verergering van de kankerpijn (metastatische pijn) ervaren. Deze kunnen symptomatisch behandeld worden.

Zoals bij andere GnRH-agonisten, werden geïsoleerde gevallen van ruggenmergcompressie of urinewegobstructie waargenomen. Bij ontstaan van ruggenmergcompressie of nierinsufficiëntie moet de standaardbehandeling voor deze verwikkelingen ingesteld worden, en in extreme gevallen moet een onmiddellijke orchidectomie (heelkundige castratie) overwogen worden. Tijdens de eerste weken van de behandeling is zorgvuldige opvolging aangewezen, vooral bij patiënten met wervelmetastasen, met het risico op ruggenmergcompressie, en bij patiënten met urinewegobstructie.

Na heelkundige castratie doet triptoreline de testosteronspiegels niet verder dalen. Eens de testosteronspiegels het castratieniveau hebben bereikt tegen het einde van de eerste maand, blijven de serumspiegels van testosteron op dit niveau zolang als de patiënten om de 6 maanden (vierentwintig weken) hun injectie krijgen.
De effectiviteit van de behandeling kan gecontroleerd worden aan de hand van de meting van de serumspiegels van testosteron en prostaatspecifiek antigeen.

Langdurige androgeenderving door bilaterale orchidectomie of door toediening van GnRH-analogen gaat gepaard met een verhoogd risico op botverlies en kan aanleiding geven tot osteoporose en verhoogd fractuurrisico.

Androgeendeprivatietherapie kan het QT-interval verlengen.
Bij patiënten met een voorgeschiedenis van of risicofactoren voor verlenging van het QT-interval en bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.5), moeten artsen de voordelen/risico balans evalueren, inclusief het vermogen van torsades de pointes, voordat ze een behandeling met Decapeptyl SR 22,5 mg instellen.

Bovendien bleek uit epidemiologische gegevens dat patiënten tijdens androgeendervingsbehandeling last kunnen hebben van metabolische wijzigingen (bijv. glucose-intolerantie, leververvetting) of van een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte. Prospectieve gegevens konden dit verband tussen behandeling met GnRH-analogen en een hogere cardiovasculaire mortaliteit niet bevestigen. Patiënten met een hoger risico voor metabolische of cardiovasculaire ziekten moeten zorgvuldig onderzocht worden alvorens de behandeling aan te vatten en moeten nauwkeurig opgevolgd worden tijdens de androgeendervingsbehandeling.

Toediening van therapeutische doses triptoreline leidt tot onderdrukking van het hypofysair gonadaal systeem. De normale functie herstelt meestal na het staken van de behandeling. Hierdoor kunnen diagnostische onderzoeken van de hypofysaire gonadale functie tijdens en na het staken van de behandeling met GnRH-analogen onbetrouwbaar zijn.

Als gevolg van androgeendeprivatie kan behandeling met GnRH-analogen het risico op anemie verhogen. Dit risico moet worden beoordeeld bij behandelde patiënten en op passende wijze worden opgevolgd.

Pediatrische patiënten

Pubertas praecox
Bij de behandeling van kinderen met een progressieve hersentumor moeten de risico’s en de voordelen geval tot geval nauwgezet worden geëvalueerd. Pseudopubertas praecox (gonadale of bijniertumor of hyperplasie) en gonadotropine-onafhankelijke pubertas praecox (testiculaire toxicose, familiale Leydigcel-hyperplasie) moeten worden uitgesloten.
Bij meisjes kan de initiële ovariële stimulatie bij de start van de behandeling, gevolgd door de therapie-geïnduceerde daling van oestrogenen, in de eerste maand leiden tot een vaginale bloeding van milde of matige intensiteit.
De behandeling is een langdurige behandeling die individueel moet worden aangepast. Decapeptyl SR 22,5 mg moet zo precies mogelijk worden toegediend, regelmatig om de 6 maanden. Uitzonderlijk kan de datum van de injectie enkele dagen uitgesteld worden (169 ± 3 dagen) zonder dat dit invloed heeft op de resultaten van de behandeling.
Na stopzetting van de behandeling zal ontwikkeling van de puberteitskenmerken plaatshebben.
Informatie met betrekking tot de toekomstige vruchtbaarheid is nog beperkt, maar de toekomstige voortplantingsfunctie en vruchtbaarheid lijken niet beïnvloed te zijn door de GnRH behandeling. Bij de meeste meisjes zullen gemiddeld een jaar na stopzetting van de behandeling regelmatige regels optreden. De minerale botdichtheid kan dalen tijdens behandeling met GnRH-agonisten voor centrale pubertas praecox omwille van de verwachte effecten van oestrogeensuppressie. Echter, na stopzetting van de behandeling blijft de daaropvolgende toename van de botmassa behouden en de piekbotmassa in de late adolescentie lijkt niet beïnvloed te zijn door de behandeling.
Afglijden van een deel van de heupkop van het dijbeen (Slipped capital femoral epiphysis) kan waargenomen worden na stopzetting van de behandeling met GnRH-agonisten. De vermoedelijke theorie is dat de lage concentratie oestrogenen tijdens de behandeling met GnRH-agonisten de groeischijf verzwakt. De toename in groeisnelheid na stopzetting van de behandeling resulteert bijgevolg in een verminderde schuifkracht die nodig is voor de verplaatsing van de epifyse.

Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) werd gemeld bij pediatrische patiënten die met triptoreline behandeld worden. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor tekenen en symptomen van idiopathische intracraniële hypertensie, waaronder ernstige of terugkerende hoofdpijn, visusstoornissen en tinnitus. Indien idiopathische intracraniële hypertensie optreedt, moet stopzetting van de behandeling met triptoreline worden overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer triptoreline gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de hypofysaire secretie van gonadotrofines beïnvloeden, is voorzichtigheid vereist en het wordt aanbevolen om de hormonale toestand van de patiënt te controleren.

Aangezien androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van Decapeptyl SR 22,5 mg met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen of geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen induceren zoals anti-aritmica van klasse IA (bijv. kinidine, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacine, antipsychotica enz., nauwgezet geëvalueerd worden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg is geïndiceerd voor volwassen mannen en kinderen. Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van triptoreline bij zwangere vrouwen. Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg is niet aangewezen voor gebruik bij vrouwen.
Het moet bevestigd worden dat de patiënt niet zwanger is voordat Decapeptyl SR 22,5 mg wordt voorgeschreven. Triptoreline mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat het gelijktijdig gebruik van GnRH-agonisten geassocieerd is met een theoretisch risico van abortus of foetale afwijkingen. Voor de behandeling moeten potentiële vruchtbare vrouwen nauwgezet onderzocht worden om een zwangerschap uit te sluiten. Niet-hormonale anticonceptiemethoden moeten toegepast worden tijdens de behandeling totdat de menstruatie terug op gang komt.
Studies bij dieren hebben effecten op reproductieparameters aangetoond (zie rubriek 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

Borstvoeding
Decapeptyl SR 22,5 mg is niet geïndiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. De rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, kunnen echter verstoord zijn als de patiënt last heeft van duizeligheid, somnolentie en gezichtsstoornissen die mogelijke bijwerkingen zijn van de behandeling of die het gevolg zijn van de onderliggende aandoening.

4.8 Bijwerkingen

Algemene tolerantie bij mannen
Aangezien patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde, hormoonafhankelijke prostaatkanker in het algemeen oud zijn en andere ziekten hebben die vaak voorkomen bij bejaarden, rapporteerde meer dan 90 % van de patiënten ingesloten in de klinische studies, bijwerkingen, waarvan de oorzaak dikwijls moeilijk te bepalen is. Zoals bij behandeling met andere GnRH-agonisten of na heelkundige castratie, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen in verband met triptorelinebehandeling toe te schrijven aan de verwachte farmacologische effecten. Deze effecten omvatten opvliegers en verminderde libido.
Met uitzondering van immuno-allergische reacties (zelden) en reacties op de injectieplaats (< 5%) worden alle bijwerkingen veroorzaakt door wijzigingen van de testosteronspiegel.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met een minstens mogelijk verband met behandeling met triptoreline. De meeste hiervan hebben een gekend verband met biochemische of heelkundige castratie.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklassen	*Zeer vaak*	*Vaak*	*Soms*	*Zelden*	*Aanvullende postmarketing gegevens Frequentie niet bekend*
Infecties en parasitaire aandoeningen				Nasofaryngitis	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Trombocytose		Anemie
Immuun-systeem-aandoeningen		Overgevoelig-heid		Anafylactische reactie	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			Anorexia Diabetes mellitus Jicht Hyperlipidemie Meer eetlust		
Psychische stoornissen	Verminderde libido	Depressie* Verlies van libido Stemmings-wisselingen*	Slapeloosheid Prikkelbaarheid	Verwardheid Verminderde activiteit Euforische stemming	Angst
Zenuwstelsel-aandoeningen	Paresthesie onderste ledematen	Duizeligheid Hoofdpijn	Paresthesie	Verminderd geheugen	
Oog-aandoeningen			Gezichts-beperking	Abnormaal gevoel in het oog Visusstoornis	
Evenwichts-orgaan- en oor-aandoeningen			Tinnitus Vertigo		
Endocriene aandoeningen					Hypofysaire apoplexie**
Hart-aandoeningen			Palpitaties		QT verlenging* (zie rubrieken 4.4 en 4.5)
Bloedvat-aandoeningen	Warmte-opwelling	Hypertensie		Hypotensie	
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspnoe Epistaxis	Orthopnoe	
Maag-darmstelsel-aandoeningen		Droge mond Nausea	Buikpijn Constipatie Diarree Braken	Abdominale distensie Dysgeusie Flatulentie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Hyperhidrose		Acne Alopecia Erytheem Pruritus Rash Urticaria	Blaarvorming Purpura	Angio-neurotisch oedeem
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Musculoskele-tale pijn Pijn in lidmaat	Artralgie Botpijn Spierkramp Spierzwakte Myalgie	Gewrichts-stijfheid Gewrichts-zwelling Musculo-skeletale stijfheid Osteoartritis	

Nier- en urineweg-aandoeningen			Nycturie Urineretentie		Urine-incontinentie
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Erectiele dysfunctie (waaronder ejaculatiefalen, ejaculatie-stoornis)	Bekkenpijn	Gynaecomastie Borstpijn Testiculaire atrofie Testikelpijn		
Algemene aandoeningen en toedienings-plaats-stoornissen	Asthenie	Reactie op de injectieplaats (waaronder erytheem, inflammatie en pijn) Oedeem	Lethargie Perifeer oedeem Pijn Stijfheid Slaperigheid	Pijn in de borstkas Dysstasie Influenza-achtige ziekte Pyrexie	Malaise
Onderzoeken		Gewichtstoe-name	Verhoogde alanine-amino-transferase Verhoogde aspartaat-amino-transferase Verhoogde creatininemie Verhoogde bloeddruk Verhoogde uremie Verhoogde gamma-glutamyltrans-ferase Gewichtsverlies	Verhoogde alkalische fosfatasen in bloed	

** Deze frequentie is gebaseerd op de klasse-effect frequenties die gemeenschappelijk zijn voor alle GnRH-agonisten.*
*** Gerapporteerd na initiële toediening bij patiënten met een hypofysair adenoom*

Triptoreline veroorzaakt een voorbijgaande stijging van de circulerende testosteronspiegels binnen de eerste week na de eerste injectie van de formulering met verlengde afgifte. Bij deze initiële stijging van de testosteronspiegels kan een klein percentage patiënten (≤ 5%) een tijdelijke verergering van de verschijnselen en symptomen van hun prostaatkanker ondervinden (tumoropflakkering), die zich gewoonlijk uit als urinaire symptomen (< 2%) en metastatische pijn (5%). Dit kan symptomatisch behandeld worden. Deze symptomen zijn voorbijgaand en verdwijnen doorgaans binnen één tot twee weken.

Er kwamen geïsoleerde gevallen van verergering van de ziektesymptomen voor, namelijk urinewegobstructie of ruggenmergcompressie door metastasen. Daarom moeten patiënten met metastatische wervelletsels en/of obstructie van de hogere of lagere urinewegen nauwkeurig opgevolgd worden tijdens de eerste weken van de behandeling (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Het gebruik van GnRH-agonisten ter behandeling van prostaatkanker kan gepaard gaan met een toegenomen botverlies en kan leiden tot osteoporose en een verhoogd fractuurrisico. Het kan ook leiden tot een verkeerde diagnose van botmetastasen.

Patiënten die een langdurige behandeling met een GnRH-analoog in combinatie met radiotherapie krijgen, kunnen meer bijwerkingen hebben, meestal van gastro-intestinale aard en gerelateerd aan de radiotherapie.

Algemene tolerantie bij kinderen (zie rubriek 4.4)
De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt geklasseerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1000, < 1/100), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	*Zeer vaak voorkomende therapiegebonden bijwerkingen*	*Vaak voorkomende therapiegebonden bijwerkingen*	*Soms voorkomende therapiegebonden bijwerkingen*	*Bijkomende post-marketing gegevens Frequentie Niet bekend*
Oogaandoeningen			Verminderd zicht	Gezichtsstoornis
Maagdarmstelselaandoeningen		Buikpijn	Braken Constipatie Misselijkheid	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Reactie op de injectieplaats (waaronder pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats en ontsteking op de injectieplaats)	Malaise	
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock
Onderzoeken		Gewichtstoename		Verhoogde bloeddruk Verhoogde prolactine in bloed
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Obesitas	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Nekpijn	Myalgie
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn		Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4) Convulsies*
Psychische stoornissen			Stemmingswisselingen	Affectlabiliteit Depressie Zenuwachtigheid
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding (inclusief vaginale hemorragie, terugtrekkingsbloeding, uteriene bloeding, vaginale afscheiding, vaginale bloeding inclusief spotting)		Pijn in de borsten	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Epistaxis	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Acne	Pruritus Rash Urticaria	Angioneurotisch oedeem
Bloedvataandoeningen		Warmteopwellingen		Hypertensie

** Tijdens post-marketing ervaring werden convulsies gemeld bij patiënten behandeld met GnRH-analogen, waaronder triptoreline.*

Algemeen
Er werd een verhoogd aantal lymfocyten gemeld bij patiënten die behandeld werden met GnRH-analogen. Deze secundaire lymfocytose houdt blijkbaar verband met de door GnRH geïnduceerde castratie en lijkt erop te wijzen dat geslachtshormonen betrokken zijn bij de involutie van de thymus.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.www.fagg.be. Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

De farmaceutische eigenschappen van Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg en zijn toedieningswijze maken accidentele of opzettelijke overdosering onwaarschijnlijk. Er is geen ervaring met overdosering bij de mens. Studies bij dieren geven aan dat hogere doses Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg geen andere effecten teweegbrengen dan de bedoelde therapeutische effecten op de geslachtshormoonspiegels en op het voortplantingsstelsel. In geval van overdosering, is symptomatische behandeling aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: hormonen en aanverwante stoffen, gonadotrofine releasing hormoon analogen, ATC-code: L02A E04.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten
Triptoreline is een GnRH-agonist en is een krachtige remmer van de gonadotrofinesecretie als het ononderbroken en in therapeutische doses wordt toegediend. Studies bij dieren en mensen tonen aan dat er na toediening van triptoreline een initiële en voorbijgaande stijging is van de circulerende serumspiegels van luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH), testosteron in mannelijke en oestradiol in vrouwelijke dieren en mensen.

Chronische en ononderbroken toediening van triptoreline leidt echter tot een verlaagde secretie van LH en FSH en tot onderdrukking van de testiculaire en ovariële steroïdogenese.

Bij mannen met prostaatkanker
Ongeveer 2 tot 4 weken na het begin van de behandeling dalen de serum testosteronspiegels tot waarden die normaal na heelkundige castratie waargenomen worden bij mannen. Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg is ontwikkeld om 22,5 mg triptoreline af te geven over een periode van 6 maanden. Van zodra testosteroncastratiewaarden bereikt worden tegen het einde van de eerste maand, blijven de testosteronspiegels behouden zolang de patiënten om de vierentwintig weken hun injectie krijgen.

Dit leidt tot atrofie van de secundaire geslachtsorganen. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel bij stopzetting van het geneesmiddel. De doeltreffendheid van de behandeling kan opgevolgd worden door bepaling van de serumspiegels van testosteron en prostaat specifiek antigeen (PSA). Zoals aangetoond werd in het programma van klinische studies, was er een mediane relatieve reductie met 97% van het PSA na maand 6 met Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg.

In experimentele modellen bij dieren veroorzaakte toediening van triptoreline groeiremming van een aantal hormoongevoelige prostaattumoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid in prostaatkanker
Toediening van Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg als intramusculaire injectie van in totaal 2 doses (12 maanden) aan patiënten met gevorderde prostaatkanker, leidde tot testosteroncastratiespiegels bij 97,5% van de patiënten na vier weken en tot het behoud van testosteron castratiespiegels bij 93,0% van de patiënten gedurende de behandelingsperiode van maand 2 tot maand 12.
Bij patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker hebben verschillende gerandomiseerde, langetermijn klinische studies het bewijs geleverd van het voordeel van androgeendeprivatietherapie (ADT) in combinatie met radiotherapie (RT), in vergelijking met RT alleen (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).
In een fase III gerandomiseerde klinische studie (EORTC 22961) bij 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker (hoofdzakelijk T2c-T4 met sommige T1c tot T2b patiënten met regionaal aangetaste lymfeklieren) van wie er 483 werden toegewezen aan kortdurende androgeensuppressie (6 maanden) in combinatie met radiotherapie en 487 aan langdurende androgeensuppressie (3 jaar), vergeleek een non-inferioriteitsanalyse de kortdurende en langdurende concomitante met en na hormonale behandeling met LHRH-agonisten, vooral triptoreline (62,2%) of gosereline (30,1%).
Globaal was de totale mortaliteit op 5 jaar in de groepen met "kortdurende hormonale behandeling" en "langdurende hormonale behandeling" respectievelijk 19,0% en 15,2%, met een relatief risico van 1,42 (een eenzijdig bovenste 95,71% BI = 1,79; of tweezijdig 95,71% BI = [1,09; 1,85], p = 0,65 voor non-inferioriteit en p = 0,0082 voor post-hoc test van verschil tussen beide behandelingsgroepen). De 5-jaarsmortaliteit specifiek in verband met prostaatkankers in de groepen met "kortdurende hormonale behandeling" en "langdurende hormonale behandeling" was respectievelijk 4,78% en 3,2%, met een relatief risico van 1,71 (95% BI = [1,14 tot 2,57], p = 0,002).
De globale levenskwaliteit gemeten met behulp van QLQ-C30 was niet significant verschillend tussen de twee groepen (P= 0,37).

De bewijzen voor de indicatie "hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker" zijn gebaseerd op gepubliceerde studies in verband met radiotherapie in combinatie met GnRH-analogen. De klinische gegevens van 5 gepubliceerde studies werden geanalyseerd (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 en D'Amico et al., JAMA, 2008); ze tonen allemaal een voordeel voor de combinatie van een GnRH-analoog met radiotherapie. Een duidelijke differentiatie van de respectievelijke studiepopulaties voor de indicaties "lokaal gevorderde prostaatkanker" en "hoog-risico gelokaliseerde prostaatkanker" was niet mogelijk in de gepubliceerde studies.

Bij patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker hebben klinische studies het voordeel getoond van de toevoeging van abirateronacetaat, een remmer van de biosynthese van androgenen, of van enzalutamide, een remmer van de androgeenreceptoren, aan GnRH-analogen zoals triptoreline.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij kinderen met pubertas praecox
In een niet-vergelijkende klinische studie werden 44 kinderen met centrale pubertas praecox (39 meisjes en 5 jongens) behandeld met in totaal twee intramusculaire injecties van Decapeptyl SR 22,5 mg over een periode van 12 maanden (48 weken). Onderdrukking van de gestimuleerde LH-concentraties tot prepuberale niveaus werd bereikt bij 95,5% van de personen in maand 3, en bij 93,2 % en 97,7% van de personen in maanden 6 en 12, respectievelijk.
Dit resulteert in een regressie of stabilisatie van de secundaire geslachtskenmerken en vertraging van de versnelde botrijping en groei.
Bij meisjes kan de initiële ovariële stimulatie bij de start van de behandeling, gevolgd door de therapie-geïnduceerde daling van oestrogenen, in de eerste maand leiden tot een vaginale bloeding van milde tot matige intensiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na een enkelvoudige intramusculaire injectie van Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg bij patiënten met prostaatkanker, bedroeg de t_{max} 3 (2-12) uur en de C_{max} (0-169 dagen) 40,0 (22,2-76,8) ng/ml.
Bij kinderen met pubertas praecox was t_{max} 4 (2-8) uur en was C_{max} (0-169 dagen) 39,9 (19,1-107,0) ng/ml.
Er was geen accumulatie van triptoreline gedurende 12 maanden behandeling.

Distributie
De resultaten van het farmacokinetisch onderzoek bij gezonde mannen geven aan dat triptoreline, na een intraveneuze bolusinjectie, verdeeld en geëlimineerd wordt volgens een 3-compartimentenmodel en dat de respectieve halfwaardetijden ongeveer 6 minuten, 45 minuten en 3 uur bedragen.
Het distributievolume bij *steady state* na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptorelineacetaat bedraagt ongeveer 30 liter bij gezonde mannelijke vrijwilligers. Aangezien er geen aanwijzingen zijn dat triptoreline zich bij klinisch relevante concentraties aan plasma-eiwitten bindt, zijn geneesmiddeleninteracties ten gevolge van verdringing van de bindingsplaatsen onwaarschijnlijk.

Biotransformatie
De metabolieten van triptoreline werden niet bepaald bij de mens. Farmacokinetische gegevens bij de mens lijken er echter op te wijzen dat de C-terminale fragmenten, geproduceerd door weefseldegradatie, volledig in de weefsels afgebroken worden, of snel in het plasma verder afgebroken worden, of door de nieren geklaard worden.

Eliminatie
Triptoreline wordt zowel door de lever als de nieren geëlimineerd. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptoreline aan gezonde mannelijke vrijwilligers, werd 42% van de dosis in de urine uitgescheiden als ongewijzigde triptoreline; dit percentage steeg tot 62% bij personen met leverinsufficiëntie. Aangezien de creatinineklaring (Cl_{creat}) bij gezonde vrijwilligers 150 ml/min bedroeg en slechts 90 ml/min bij personen met leverinsufficiëntie, wijst dit erop dat de eliminatie van triptoreline voornamelijk in de lever plaatsvindt. Bij deze gezonde vrijwilligers bedroeg de werkelijke terminale halfwaardetijd van triptoreline 2,8 uur en de totale klaring van triptoreline 212 ml/min, waarbij deze laatste afhing van een combinatie van hepatische en renale eliminatie.

Andere bijzondere groepen
Na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptoreline bedroeg de eliminatiehalfwaardetijd van triptoreline 6,7 uur bij personen met matige nierinsufficiëntie (Cl_{creat} 40 ml/min), 7,81 uur bij personen met ernstige nierinsufficiëntie (Cl_{creat} 8,9 ml/min) en 7,65 uur bij patiënten met leverinsufficiëntie (Cl_{creat} 89,9 ml/min).
De effecten van leeftijd en ras op de farmacokinetiek van triptoreline werden niet systematisch bestudeerd. De farmacokinetische gegevens bij jonge mannelijke vrijwilligers van 20 tot 22 jaar met een verhoogde creatinineklaring (ongeveer 150 ml/min) wezen er echter op dat triptoreline tweemaal zo snel geëlimineerd werd bij de jonge groep. Dit komt doordat de klaring van triptoreline gecorreleerd is met de totale creatinineklaring, die, zoals bekend, afneemt met de leeftijd.
Omdat triptoreline een grote veiligheidsmarge heeft en aangezien Decapeptyl Sustained Release 22,5 mg een formulering met verlengde afgifte is, is er geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Farmacokinetisch / farmacodynamisch verband
Het verband tussen farmacokinetiek en farmacodynamiek van triptoreline is niet eenvoudig te evalueren, aangezien het niet-lineair en tijdsafhankelijk is. Na acute toediening aan personen die dit middel voor de eerste keer gebruiken, induceert triptoreline een dosisafhankelijke toename van de LH en FSH respons.
De triptoreline formulering met verlengde afgifte stimuleert de LH- en FSH-secretie gedurende de eerste dagen na toediening van de dosis, en bijgevolg ook de testosteronsecretie. Zoals blijkt uit de resultaten van de verschillende bio-equivalentiestudies, wordt de maximale stijging van testosteron bereikt na ongeveer 4 dagen, met een equivalente C_{max} die onafhankelijk is van de afgiftesnelheid van triptoreline. Deze initiële respons blijft niet behouden ondanks de continue blootstelling aan triptoreline en wordt gevolgd door een progressieve en vergelijkbare daling van de testosteronspiegels. Ook in dit geval kan de mate van blootstelling aan triptoreline aanzienlijk variëren, zonder beïnvloeding van het globale effect op de serum testosteronspiegels.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van triptoreline op extragenitale organen is laag.

De waargenomen effecten hielden hoofdzakelijk verband met een exacerbatie van de farmacologische effecten van triptoreline.

In chronische toxiciteitstudies met klinisch relevante doses, induceerde triptoreline macro- en microscopische veranderingen in de voortplantingsorganen van mannelijke ratten, honden en apen, waarschijnlijk een reactie op de onderdrukking van de gonadale functie door de farmacologische werking van de stof. De wijzigingen waren gedeeltelijk reversibel tijdens het herstel. Na subcutane toediening van 10 µg/kg aan ratten op dag 6 tot 15 van de dracht, leidde triptoreline niet tot embryotoxische, teratogene of andere effecten op de ontwikkeling van het nageslacht (F1 generatie) of hun voortplantingsvermogen. Aan een dosis van 100 µg/kg werden een verminderde gewichtstoename van de moeder en een verhoogd aantal resorpties waargenomen.

Triptoreline is niet mutageen *in vitro* of *in vivo*. Bij muizen werd geen oncogeen effect aangetoond met triptoreline in doses tot 6000 µg/kg na 18 maanden behandeling. Een carcinogeniciteitstudie bij ratten gedurende 23 maanden toonde een bijna 100% incidentie van benigne hypofysetumoren bij elk dosisniveau, met vroegtijdig overlijden. De verhoogde incidentie van hypofysetumoren bij ratten is een vaak voorkomend effect in verband gebracht wordt met behandeling met GnRH-agonisten. De klinische relevantie hiervan is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:
poly (d,l-lactide-co-glycolide)
mannitol
natriumcarmellose
polysorbaat 80

Oplosmiddel:
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Onmiddellijk na reconstitutie gebruiken.

Vanuit microbiologisch oogpunt, dient de gebruiksklare suspensie voor injectie onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het gereconstitueerde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde bewaartijd en bewaaromstandigheden vóór toediening. Dit mag normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25ºC.

Zie rubriek 6.3 voor de bewaringscondities van het gereconstitueerde geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon met poeder: transparante lichtbruine injectieflacon (type I glas) van 6 ml met septum, bromobutylstop en aluminium dop voorzien van een donkergroene 'flip-off' dop.
Ampul met oplosmiddel: transparante, kleurloze ampul (type I glas) met 2 ml steriel oplosmiddel voor suspensie.

Elke doos bevat:
1 injectieflacon, 1 ampul en 1 blisterverpakking met 1 injectiespuit en 2 injectienaalden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De suspensie voor injectie moet gereconstitueerd worden met behulp van een aseptische techniek en alleen met behulp van de ampul met oplosmiddel voor injectie.
De instructies voor reconstitutie hierna en in de bijsluiter moeten nauwkeurig opgevolgd worden.
Met behulp van de reconstitutienaald (20 G, zonder veiligheidssysteem) moet het oplosmiddel opgetrokken worden in de voorziene injectiespuit en overgebracht worden in de injectieflacon met het poeder. De suspensie moet gereconstitueerd worden door de injectieflacon voldoende lang zachtjes heen en weer te draaien totdat een homogene, melkachtige suspensie verkregen wordt. De flacon niet omkeren.
Het is belangrijk te controleren of er geen niet-gesuspendeerd poeder aanwezig is in de injectieflacon. De bekomen suspensie wordt dan opnieuw in de injectiespuit opgetrokken, zonder de flacon om te keren. De optreknaald moet dan vervangen worden en de injectienaald (20 G, met veiligheidssysteem) moet gebruikt worden om het product toe te dienen.
Aangezien het product een suspensie is, moet de injectie onmiddellijk na reconstitutie worden toegediend in de bilspier om neerslag te voorkomen.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Gebruikte naalden, alle ongebruikte suspensie of ander afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

IPSEN nv
Treurenberg 2 - 4 bus 4
1000 Brussel
België

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

BE362284

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning : 09.10.2009
Datum van hernieuwing van de vergunning : 17.04.2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2025