1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Decapeptyl Sustained Release 3,75 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Injectieflacon met poeder: triptoreline acetaat overeenkomend met triptoreline 4,2 mg (4,2 mg actief bestanddeel per injectieflacon maakt een toediening mogelijk van een effectieve dosis van 3,75 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Prostaatkanker

- Behandeling van plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde hormoongevoelige prostaatkanker.
- Als neo-adjuvante, gelijktijdige of adjuvante behandeling bij radiotherapie bij hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde prostaatkanker (zie ook rubriek 5.1).

Endometriose
Behandeling van endometriose met genitale en extragenitale lokalisatie.

Fibromen
Behandeling van fibromen van de uterus voorafgaand aan chirurgie:

- indien geassocieerd met anemie (hemoglobine ≤ 8 g/dl)
- indien de grootte van het fibroom gereduceerd moet worden om endoscopische of transvaginale chirurgie te vergemakkelijken of mogelijk te maken.

Vrouwelijke onvruchtbaarheid
Optimalisatie van de ovariële stimulatie door combinatie van Decapeptyl Sustained Release en exogene gonadotrofinen (HMG, FSH, HCG) in het kader van een *in vitro* fertilisatie gevolgd door een embryotransfer (IVF-ET), een intra-fallopische transfert van gameten (GIFT) of een intra-fallopische transfert van zygoten (ZIFT).

Borstkanker
Als adjuvante behandeling, in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer, van hormoongevoelige borstkanker in een vroegtijdig stadium bij vrouwen met een hoog risico op recidief en een bevestigde premenopauzale status na beëindiging van de chemotherapie (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

Vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong
Vóór de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en vóór de leeftijd van 10 jaar bij jongens.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
Omdat Decapeptyl Sustained Release 3,75 mg een suspensie van microsferen is, moet een onbedoelde intravasculaire injectie strikt vermeden worden.

Decapeptyl Sustained Release 3,75 mg moet toegediend worden onder toezicht van een arts.
Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.
Het is belangrijk de injecties nauwkeurig volgens de instructies in de bijsluiter uit te voeren.
Elke verkeerde handeling waarbij het verlies van suspensie groter is dan de hoeveelheid die normaal in het voor de injectie gebruikte materiaal achterblijft, moet worden gemeld.
Na het bereiden van de suspensie dient de injectie onmiddellijk diep intramusculair te worden toegediend.

Prostaatkanker
1 intramusculaire injectie met Decapeptyl Sustained Release om de 4 weken.
Behandelingsduur: zie rubriek 5.1.

Endometriose
1 intramusculaire injectie met Decapeptyl Sustained Release om de 4 weken. De behandeling moet binnen de 5 eerste dagen van de cyclus worden begonnen.
De behandelingsduur is afhankelijk van de initiële ernst van de endometriose en van de evolutie van de klinische (functionele en anatomische) verschijnselen bij de behandeling. In principe bedraagt de duur 4 tot 6 maanden. De behandeling mag niet langer dan 6 maanden worden toegediend (zie rubriek 4.8). Een tweede behandeling met triptoreline of een ander GnRH-analoog wordt niet aanbevolen. Er werd aangetoond bij patiënten die met GnRH-analogen worden behandeld voor endometriose, de toevoeging van een *add-back-therapy* (ABT – een oestrogeen en een progestageen) het verlies van minerale botdensiteit en de vasomotorische symptomen vermindert. Indien gepast, dient ABT daarom gelijktijdig met de GnRH-analoog worden toegediend, rekening houdend met de risico's en de baten van elke behandeling.

Fibroom
1 intramusculaire injectie met Decapeptyl Sustained Release om de 4 weken. De behandeling moet binnen de eerste 5 dagen van de menstruatiecyclus worden begonnen. De duur van de behandeling mag niet meer dan 3 maanden bedragen.

Vrouwelijke onvruchtbaarheid
1 intramusculaire injectie van Decapeptyl Sustained Release vanaf de tweede dag van de cyclus.
Doorgaans wordt stimulatie met gonadotrofinen uitgevoerd als de concentratie van de oestrogenen lager is dan 50 pg/ml (meestal rond de 15e dag).

Borstkanker
1 intramusculaire injectie om de 4 weken in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer.
De behandeling met triptoreline moet gestart worden na voltooiing van de chemotherapie, zodra de premenopauzale status werd bevestigd (zie rubriek 4.4).
De behandeling met triptoreline moet ingesteld worden minstens 6-8 weken voordat de behandeling met de aromataseremmer wordt gestart.
Minimum 2 injecties van triptoreline (met een interval van 4 weken tussen de injecties) moeten toegediend worden voordat de behandeling met de aromataseremmer wordt gestart.
Tijdens de behandeling met een aromataseremmer mag de toediening van triptoreline niet onderbroken worden om een rebound stijging van de circulerende oestrogeenspiegels bij premenopauzale vrouwen te voorkomen.
In het kader van een adjuvante behandeling in combinatie met een andere hormoontherapie is de aanbevolen behandelingsduur maximum 5 jaar.

Pediatrische patiënten
Vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong
De behandeling van kinderen met triptoreline moet gebeuren onder toezicht van een endocrinoloog-pediater of een pediater of een endocrinoloog met ervaring in de behandeling van vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong.

Kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 30 kg: 1 intramusculaire injectie om de 4 weken (28 dagen).

Kinderen met een lichaamsgewicht tussen 20 en 30 kg: twee derden van de dosis langs intramusculaire weg, om de 4 weken (28 dagen); d.w.z. dien twee derden van het volume van de gereconstitueerde suspensie toe.

Kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 20 kg: de helft van de dosis langs intramusculaire weg, om de 4 weken (28 dagen); d.w.z. dien de helft van het volume van de gereconstitueerde suspensie toe.

De behandeling moet worden gestopt rond de fysiologische leeftijd van de puberteit bij jongens en meisjes, en het wordt aanbevolen dat de behandeling niet wordt voortgezet bij meisjes met een botrijping van meer dan 12-13 jaar. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij jongens in verband met het optimale tijdstip om de behandeling te stoppen op basis van de botleeftijd; er wordt echter aanbevolen om de behandeling te stoppen bij jongens met een botrijpingsleeftijd van 13-14 jaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor GnRH, GnRH-analogen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Zwangerschap en borstvoedingsperiode.
In het kader van borstkanker bij premenopauzale vrouwen: Een behandeling met een aromataseremmer instellen voordat adequate ovariële suppressie met triptoreline werd bereikt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik van GnRH-agonisten kan een daling van de minerale botdensiteit veroorzaken. Bij mannen wijzen preliminaire gegevens er op dat gebruik van een bifosfonaat samen met een GnRH-agonist het verlies van minerale botdensiteit kan verminderen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met bijkomende risicofactoren voor osteoporose (bv. chronisch alcoholmisbruik, roken, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de minerale botdensiteit verminderen, bijv. anticonvulsiva of corticoïden, familiale voorgeschiedenis van osteoporose, ondervoeding).

In zeldzame gevallen kan behandeling met GnRH-agonisten de aanwezigheid van een totnogtoe ongekend gonadotrofe cel hypofyseadenoom aan het licht brengen. Deze patiënten kunnen zich aanmelden met hypofysaire apoplexie, gekenmerkt door plotse hoofdpijn, braken, gezichtsstoornissen 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 gekende depressie moeten tijdens de behandeling zorgvuldig opgevolgd worden.

Voorzichtigheid is vereist met intramusculaire injectie bij patiënten die behandeld worden met anticoagulantia, omwille van het potentiële risico op hematomen op de injectieplaats.

Er zijn convulsies gemeld bij GnRH-analogen, vooral bij vrouwen en 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 natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Mannen

Prostaatkanker
Eerst veroorzaakt triptoreline, zoals andere GnRH-agonisten, een tijdelijke stijging van de serumtestosteronspiegels. Als gevolg daarvan kunnen geïsoleerde gevallen van voorbijgaande verergering van de tekens en symptomen van prostaatkanker ontstaan tijdens de eerste weken van de behandeling. Tijdens de eerste behandelingsfase moet overwogen worden om bijkomend een geschikt antiandrogeen toe te dienen om de initiële stijging van de serumtestosteronspiegels en verergering van de klinische symptomen tegen te gaan.

Een klein aantal patiënten kan een tijdelijke verergering van de tekens en symptomen van hun prostaatkanker (*tumor flare*) en een tijdelijke toename van de kankergebonden pijn (metastatische pijn) ondervinden, die symptomatisch kunnen behandeld worden.

Zoals met andere GnRH-agonisten werden geïsoleerde gevallen van ruggenmergcompressie of urethraobstructie waargenomen. Indien ruggenmergcompressie of nierinsufficiëntie ontstaat, moet de standaardbehandeling voor deze verwikkelingen ingesteld worden, en in extreme gevallen moet een onmiddellijke orchidectomie (heelkundige castratie) overwogen worden. Zorgvuldige opvolging is aangewezen tijdens de eerste weken van de behandeling, vooral bij patiënten die lijden aan wervelmetastasen, met risico van ruggenmergcompressie, en bij patiënten met obstructie van de urinewegen.

Na heelkundige castratie veroorzaakt triptoreline geen verdere daling van de serumtestosteronspiegels. Eens de castratiewaarden van testosteron bereikt zijn tegen het einde van de eerste maand, blijven de serumtestosteronspiegels behouden zolang als de patiënten om de 28 dagen hun injectie krijgen.

De effectiviteit van de behandeling kan gecontroleerd worden door de serumspiegels van testosteron en prostaatspecifiek antigen te meten.

Langdurige androgeenderving door bilaterale orchidectomie of toediening van GnRH-analogen gaat gepaard met een verhoogd risico van botverlies en kan leiden 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 torsade de pointes, voordat ze een behandeling met Decapeptyl SR 3,75 mg instellen.

Bovendien is uit epidemiologische gegevens gebleken dat patiënten metabolische wijzigingen (bijv. glucose-intolerantie, leververvetting) of een verhoogd risico van cardiovasculaire ziekte kunnen ondervinden tijdens androgeendervingsbehandeling. Prospectieve gegevens hebben echter niet het verband bevestigd tussen behandeling met GnRH-analogen en toename van cardiovasculaire mortaliteit. Patiënten met een hoog risico op metabolische of cardiovasculaire ziekten moeten zorgvuldig onderzocht worden alvorens de behandeling aan te vatten en moeten goed opgevolgd worden tijdens androgeendervingsbehandeling.

Veranderingen in levensstijl en dieet, alsook lichaamsbeweging, kunnen sommige bijwerkingen verbeteren.

Toediening van therapeutische dosissen triptoreline onderdrukt het hypofysair-gonadaal systeem. De normale functie wordt doorgaans hersteld na

stopzetting van de behandeling. Diagnostische testen van de hypofysair-gonadale functie tijdens en na stopzetting van behandeling met GnRH-analogen kan daarom misleidend 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.

Vrouwen

Alvorens triptoreline voor te schrijven, moet bevestigd worden dat de patiënte niet zwanger is.
Gebruik van GnRH-agonisten wordt geacht een daling van de minerale botdensiteit te veroorzaken met gemiddeld 1% per maand tijdens een behandelingsduur van 6 maanden. Elke 10% daling van de minerale botdensiteit gaat gepaard met een twee tot drie maal verhoogd risico op fractuur.

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar voor patiënten met bewezen osteoporose of met risicofactoren voor osteoporose (bijv. chronisch alcoholmisbruik, roken, langdurige behandeling met geneesmiddelen die de minerale botdensiteit verminderen, bijv. anticonvulsiva of corticoïden, familiale voorgeschiedenis van osteoporose, ondervoeding, bijv. anorexia nervosa). Omdat een daling van de minerale botdensiteit bij deze patiënten naar alle waarschijnlijkheid schadelijker is, moet behandeling met triptoreline individueel overwogen worden en mag deze enkel opgestart worden als na een zeer zorgvuldig onderzoek de voordelen van behandeling groter blijken dan de risico's. Bijkomende maatregelen moeten overwogen worden om het verlies aan minerale botdensiteit tegen te gaan.

Uterusfibromen en endometriose
Een GnRH-agonist wordt niet aanbevolen voor patiënten jonger dan 18 jaar. Er moet zorgvuldige aandacht worden besteed aan adolescenten en jonge vrouwen (in het bijzonder jonger dan 16 jaar) die mogelijks de maximale botdensiteit niet hebben bereikt.
Er werd aangetoond dat bij patiënten die met GnRH-analogen worden behandeld voor endometriose, de toevoeging van een *add-back-therapy* (ABT - een oestrogeen en een progestageen) het verlies van minerale botdensiteit en de vasomotorische symptomen vermindert (zie rubriek 4.2).
In de aanbevolen dosering veroorzaakt triptoreline steeds een hypogonadotrope amenorroe. Als er metrorragieën optreden na de eerste maand, moeten de plasmaconcentraties van oestradiol worden gemeten, en als die lager zijn dan 50 pg/ml, moet worden gezocht naar mogelijke organische letsels.

De functie van de ovaria herstelt na stopzetting van de behandeling en er zal weer ovulatie plaatsvinden ongeveer 2 maanden na de laatste injectie. Er moet een niet-hormonale contraceptie gebruikt worden gedurende de behandeling tot en met 1 maand na de laatste injectie.

Omdat de menses tijdens behandeling met triptoreline achterwege moeten blijven, moet de patiënte opgedragen worden haar arts te verwittigen indien ze regelmatig blijft menstrueren.

Tijdens behandeling van uterusfibromen is het aanbevolen om regelmatig het volume van de fibromen te meten. Er waren enkele meldingen van bloeding bij patiënten met submucosale fibromen na behandeling met een GnRH-analoog. Het was kenmerkend dat de bloeding 6 tot 10 weken na het starten van de behandeling optrad.

Vrouwelijke onvruchtbaarheid
Follikelrekrutering, geïnduceerd door gebruik van GnRH-analogen en gonadotrofines, kan bij een minderheid van voorbeschikte patiënten aanzienlijk toegenomen zijn, in het bijzonder in geval van Polycystische Ovaria Syndroom.

De respons van de ovaria op de combinatie triptoreline-gonadotrofine kan met dezelfde dosis verschillen van de ene tot de andere patiënte en kan in bepaalde gevallen bij dezelfde patiënte verschillen van de ene tot de andere cyclus.
De ovulatie-inductie moet nauwgezet medisch opgevolgd worden met strikte en regelmatige biologische en klinische controles.

Zoals met andere GnRH-analogen waren er meldingen van ovariumhyperstimulatiesyndroom (OHSS) in verband met het gebruik van triptoreline in combinatie met gonadotrofines. Indien de ovaria overmatig reageren, is het aanbevolen de stimulatiecyclus te onderbreken door de gonadotrofine-injecties te stoppen.

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie heeft triptoreline een gemiddelde halfwaardetijd van 7-8 uur, vergeleken met 3-5 uur bij gezonde personen. Ondanks de verlengde blootstelling wordt niet verwacht dat triptoreline nog in de bloedsomloop aanwezig is op het ogenblik van embryotransfer.

Borstkanker
Om adequate ovariële suppressie bij premenopauzale vrouwen te verzekeren, moet de behandeling met triptoreline gedurende minstens 6-8 weken voor het begin van de behandeling met de aromataseremmer toegediend worden, en de maandelijkse injecties triptoreline moeten toegediend worden volgens schema en zonder onderbreking tijdens de hele duur van de behandeling met de aromataseremmer.

Bij vrouwen die premenopauzaal zijn op het moment van de diagnose van borstkanker en bij wie amenorroe optreedt na de chemotherapie, kunnen de ovaria oestrogenen blijven produceren of niet. Ongeacht de menstruele status, moet de premenopauzale status bevestigd worden na de chemotherapie en voor de start van triptoreline, op basis van de bloedspiegels van estradiol en follikelstimulerend hormoon (FSH) die gelegen moeten zijn binnen de referentiewaarden voor premenopauzale vrouwen om onnodige behandeling met triptoreline te vermijden in geval van chemotherapie-geïnduceerde menopauze. Na de start van triptoreline is het belangrijk om adequate ovariële suppressie (menopauze geïnduceerd door het gonadotrofine-analoog) te bevestigen door seriële evaluaties van circulerend FSH en estradiol, als deze subgroep van vrouwen in aanmerking wordt genomen voor behandeling met een aromataseremmer, in overeenstemming met de huidige klinische praktijkrichtlijnen. Bijgevolg moet de ovariële suppressie bevestigd worden door lage FSH en estradiol spiegels voordat de behandeling met de aromataseremmer wordt gestart. Deze metingen moeten om de 3 maanden herhaald worden tijdens combinatietherapie met triptoreline en een aromataseremmer om een rebound stijging van de circulerende oestrogeenspiegels onder invloed van de aromataseremmer, met gevolgen voor de borstkanker, te voorkomen. Het is belangrijk te noteren dat de circulerende FSH spiegels verlaagd zijn als respons op de ovariële suppressie geïnduceerd door het gonadotrofine-analoog (geïnduceerde menopauze), in tegenstelling tot de natuurlijke menopauze waarbij de FSH spiegels verhoogd zijn.

Triptoreline, indien gebruikt als adjuvante behandeling in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer, is geassocieerd met een hoog risico op osteoporose. Een hogere frequentie van osteoporose werd gemeld na gebruik van triptoreline in combinatie met een aromataseremmer dan in combinatie met tamoxifen (39% versus 25%).

De minerale botdensiteit moet geëvalueerd worden voor het begin van de behandeling met triptoreline, in het bijzonder bij vrouwen die meerdere risicofactoren voor osteoporose hebben. Deze patiënten moeten strikt opgevolgd worden en een behandeling voor, of preventie van, osteoporose moet ingesteld worden indien nodig.

Bij premenopauzale vrouwen met hormoongevoelige borstkanker in een vroegtijdig stadium moet de behandeling met triptoreline in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer gebaseerd zijn op een nauwgezette individuele evaluatie van de risico's en de voordelen.

Patiënten die de behandeling met triptoreline hebben stopgezet, moeten ook de behandeling met de aromataseremmers stoppen binnen 1 maand na de laatste toediening van triptoreline (in geval van een maandelijks toe te dienen formulering).

Wanneer triptoreline wordt gebruikt in combinatie met een aromataseremmer of tamoxifen, is het risico op musculoskeletale stoornissen (waaronder gewrichtspijn of musculoskeletale pijn) ongeveer 89% in combinatie met een aromataseremmer en ongeveer 76% in combinatie met tamoxifen.

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen is hypertensie gemeld als gerichte bijwerking in een frequentie 'zeer vaak' (zie rubriek 4.8). Bij premenopauzale vrouwen met borstkanker die triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen krijgen, moeten de cardiovasculaire risicofactoren en de bloeddruk regelmatig gecontroleerd worden.

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen zijn hyperglykemie en diabetes gemeld als gerichte bijwerkingen in een frequentie 'vaak' (zie rubriek 4.8). Bij premenopauzale vrouwen met borstkanker die triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen krijgen, moeten de risicofactoren voor diabetes en de glykemie regelmatig gecontroleerd worden; indien nodig, moet een aangepaste antidiabetische behandeling worden ingesteld, conform de geldende nationale richtlijnen.

In alle behandelingsgroepen van de TEXT en SOFT studies trad depressie op bij ongeveer 50% van de patiënten die behandeld werden met triptoreline in combinatie met tamoxifen of exemestaan, maar minder dan 5% van de patiënten had ernstige depressie (graad 3-4). Bijgevolg moeten de patiënten geïnformeerd worden en een aangepaste behandeling krijgen indien symptomen optreden. Patiënten met een bekende depressie of een voorgeschiedenis van depressie moeten nauwgezet opgevolgd worden tijdens de behandeling.

Bijzondere aandacht moet ook besteed worden aan de bijsluiters van exemestaan en tamoxifen in verband met de relevante veiligheidsinformatie indien ze toegediend worden in combinatie met triptoreline.

Chemotherapie kan tijdelijke amenorroe of een permanent verlies van de ovariële functie induceren als gevolg van cytotoxische schade aan het gonadaal weefsel. Het behoud van de premenopauzale status na voltooiing van de chemotherapie moet bevestigd worden, zoals aanbevolen in de klinische richtlijnen , op basis van bepaling van de estradiol en FSH spiegels binnen het referentie-interval voor premenopauzale vrouwen.

Pediatrische patiënten

Vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong
Bij meisjes moet worden bevestigd dat de patiënte niet zwanger is alvorens triptoreline voor te schrijven.
De behandeling van kinderen met vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong dient te gebeuren door geneesheren endocrinologen-pediaters, die in België verbonden zijn aan universitaire centra.

Behandeling van kinderen met evolutieve hersentumoren moet gebeuren na zorgvuldig individueel onderzoek van de risico's en baten.

Pseudo-pubertas praecox (gonadale of adrenale tumor of hyperplasie) en gonadotrofine-onafhankelijke pubertas praecox (testiculaire toxicose, familiale Leydig cel-hyperplasie) moeten eerst worden uitgesloten.

Bij meisjes kan de initiële ovariastimulatie bij het opstarten van de behandeling, gevolgd door de behandelingsgebonden oestrogeenderving, tijdens de eerste maand aanleiding geven tot een licht of matig intense vaginale bloeding.

Na stopzetting van de behandeling zullen de puberteitskenmerken optreden.

Informatie over toekomstige fertiliteit is nog beperkt. Bij de meeste meisjes zullen regelmatige menses starten gemiddeld één jaar na het beëindigen van de behandeling.

De minerale botdensiteit (MBD) kan afnemen tijdens behandeling met GnRH omwille van centrale pubertas praecox. Na stopzetting van de behandeling blijft de daarna aangewonnen botmassa echter behouden en blijkt de piekbotmassa in de late adolescentie niet te worden beïnvloed door de behandeling.

Epifysiolyse van de femurkop kan gezien worden na GnRH-behandeling. De hypothese is dat de lage oestrogeenconcentraties tijdens de behandeling met GnRH-agonisten de epifysaire plaat verzwakken. De toegenomen groeisnelheid na het stoppen van de behandeling veroorzaakt bijgevolg een vermindering van de benodigde schuifkracht voor 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

Bij gelijktijdige toediening van triptoreline en geneesmiddelen met een invloed op de hypofysesecretie van gonadotrofines is voorzichtigheid geboden en is het aanbevolen om de hormonale toestand van de patiënt op te volgen.

Aangezien androgeendeprivatietherapie het QT-interval kan verlengen, moet het gelijktijdig gebruik van Decapeptyl SR 3,75 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, procaïnamide, disopyramide) of klasse III (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide), methadon, moxifloxacine, antipsychotica enz., nauwgezet geëvalueerd worden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Triptoreline mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap omdat gelijktijdig gebruik van GnRH-agonisten gepaard gaat met een theoretisch risico van abortus of foetale afwijkingen. Vóór de start van de behandeling moeten mogelijk vruchtbare vrouwen zorgvuldig onderzocht worden om zwangerschap uit te sluiten. Niet-hormonale contraceptiemethoden moeten toegepast worden tijdens de behandeling, tot de menses hernemen.

Borstvoeding
Triptoreline mag niet tijdens de borstvoeding gebruikt worden.

Vruchtbaarheid
Triptoreline kan de mannelijke vruchtbaarheid verminderen zolang als het testosteron verlaagd is.
Zwangerschap moet uitgesloten worden alvorens triptoreline gebruikt wordt als vruchtbaarheidsbehandeling. Wanneer triptoreline voor vruchtbaarheidsbehandeling gebruikt wordt, zijn er geen klinische gegevens die wijzen op een oorzakelijk verband tussen triptoreline en daaruitvolgende abnormaliteiten in de ovocytontwikkeling, de zwangerschap of de afloop ervan.

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 beïnvloed zijn indien de patiënt last heeft van duizeligheid, slaperigheid en gezichtsstoornissen, mogelijke bijwerkingen van de behandeling of gevolgen van de onderliggende ziekte.

4.8 Bijwerkingen

Ervaring tijdens klinische studies

Algemene tolerantie bij mannen (zie rubriek 4.4)
Aangezien patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde, hormoonafhankelijke prostaat-kanker over het algemeen oud zijn en andere ziekten hebben die vaak voorkomen in deze oudere populatie, rapporteerde meer dan 90% van de patiënten die ingesloten werden in klinische studies, bijwerkingen, en vaak is het causaal verband moeilijk te evalueren. Zoals werd vastgesteld met andere GnRH-agonistische behandelingen of na heelkundige castratie waren de vaakst waargenomen bijwerkingen in verband met triptoreline te wijten aan zijn verwachte farmacologische effecten. Deze effecten omvatten opvliegers en verminderde libido.

Met uitzondering van immuno-allergische reacties (zelden) en reacties op de injectieplaats (< 5%), is van alle bijwerkingen bekend dat ze gerelateerd zijn aan veranderingen in de testosteronspiegel.

De volgende bijwerkingen die beschouwd werden als op zijn minst mogelijk gerelateerd aan de behandeling met triptoreline, werden gemeld. Van de meeste van deze bijwerkingen is bekend dat ze verband houden met biochemische of heelkundige castratie.

De frequentie van de bijwerkingen werd als volgt ingedeeld*: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); frequentie 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 klasse-effect frequenties die gemeenschappelijk zijn voor alle GnRH-agonisten.*
***Gerapporteerd na initiële toediening bij patiënten met een hypofysair adenoom.*

Triptoreline veroorzaakt een tijdelijke stijging van de serumtestosteronspiegels binnen de eerste week na de eerste injectie van de vorm met verlengde vrijstelling. Door deze initiële stijging van de serumtestosteronspiegels kan een klein percentage patiënten (≤ 5%) een tijdelijke verergering van de tekens en symptomen van hun prostaatkanker (*tumor flare*) ervaren, wat zich doorgaans uit in toegenomen urinaire symptomen (< 2%) en metastatische pijn (5%), die symptomatisch kunnen behandeld worden. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen meestal binnen één tot twee weken.

Er waren geïsoleerde gevallen van verergering van ziektesymptomen, urethraobstructie of ruggenmergcompressie door metastase. Daarom moeten patiënten met metastatische wervelletsels en/of obstructie van de bovenste of onderste urinewegen van nabij opgevolgd worden tijdens de eerste weken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van GnRH-agonisten als behandeling van prostaatkanker kan gepaard gaan met toegenomen botverlies en kan osteoporose en een verhoogd fractuurrisico veroorzaken.

Patiënten die een langdurige behandeling met GnRH-analogen in combinatie met radiotherapie krijgen, kunnen meer bijwerkingen hebben, voornamelijk gastro-intestinaal en in verband met de radiotherapie.

Er werd een verhoging van het aantal lymfocyten gemeld bij patiënten onder behandeling met een GnRH-analoog. Deze secundaire lymfocytose houdt blijkbaar verband met de door GnRH veroorzaakte castratie en lijkt er op te wijzen dat geslachtshormonen betrokken zijn bij thymusinvolutie.

Algemene tolerantie bij vrouwen (zie rubriek 4.4)
Ingevolge de lagere oestrogeenspiegels waren de vaakst gemelde bijwerkingen (verwacht bij 10% of meer van de vrouwen) hoofdpijn, verminderde libido, slaapstoornissen, stemmingswisselingen, dyspareunie, dysmenorree, genitale bloeding, ovarieel hyperstimulatiesyndroom, ovarium-hypertrofie pelvische pijn, seborroe, vulvovaginale droogte, hyperhidrose, opvliegers en asthenie.

De volgende bijwerkingen, die beschouwd werden als minstens mogelijks gerelateerd aan de behandeling met triptoreline, werden gemeld.

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

Systeem/orgaan-klassen	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Aanvullende postmarketing-gegevens Frequentie niet bekend**
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			Verminderde eetlust Vochtretentie	

Psychische stoornissen	Slaapstoornis (waaronder slapeloosheid) Stemmingswisse-lingen Verminderde libido	Depressie* Zenuwachtigheid	Emotionele labiliteit Depressie** Desoriëntatie Angst	Verwardheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Dysgeusie Hypo-esthesie Syncope Geheugenstoornis Aandachtstoornis Paresthesie Tremor	Convulsies****
Oogaandoeningen			Droge ogen Gezichtsbeperking	Visusstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo	
Endocriene aandoeningen				Hypofysaire apoplexie***
Hartaandoeningen			Palpitaties	
Bloedvat-aandoeningen	Opvliegers			Hypertensie
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspnoe Epistaxis	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Nausea Buikpijn Abdominale ongemakken	Opgezette buik Droge mond Flatulentie Aften Braken	Diarree
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Acne Hyperhidrose Seborroe		Alopecia Droge huid Hirsutisme Onychoclasis Pruritus Rash	Angioneurotisch oedeem Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie Spierspasmen Pijn in de extremiteiten	Rugpijn Myalgie	Spierzwakte
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Borststoornis Dyspareunie Genitale bloeding (waaronder vaginale bloeding, onttrekkingsbloeding) Ovarieel hyperstimulatie-syndroom Ovarium hypertrofie Pelvische pijn Vulvovaginale droogte	Borstpijn	Coïtale bloeding Cystocele Menstruele stoornis (waaronder dysmenorroe, metrorragie en menorragie) Ovariumcyste Vaginale afscheiding	Amenorree
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie	Reactie op de injectieplaats (waaronder pijn, zwelling, erytheem en inflammatie) Perifeer oedeem		Pyrexie Malaise
Onderzoeken		Gewichtstoename	Gewichtsafname	Verhoogde alkalische fosfatase in bloed Bloeddrukstijging

*Langetermijngebruik: deze frequentie is gebaseerd op klasse-effect frequenties die gemeenschappelijk zijn voor alle GnRH agonisten.
**Kortetermijngebruik: deze frequentie is gebaseerd op klasse-effect frequenties die gemeenschappelijk zijn voor alle GnRH agonisten
***Gerapporteerd na initiële toediening bij patiënten met een hypofysair adenoom
****Tijdens postmarketing ervaring werden convulsies gemeld bij patiënten behandeld met GnRH-analogen, waaronder triptoreline.
Bij het begin van de behandeling kunnen de symptomen van endometriose, waaronder pelvische pijn en dysmenorree, zeer vaak (≥ 10%) verergeren tijdens de initiële tijdelijke stijging van de oestradiol plasmaspiegels. Deze symptomen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen meestal binnen één tot twee weken.
Genitale bloeding, waaronder menorragie en metrorragie, kunnen voorkomen in de maand na de eerste injectie.

Bij gebruik als behandeling van infertiliteit kan de combinatie met gonadotrofines aanleiding geven tot ovarieel hyperstimulatiesyndroom. Ovariële hypertrofie, pelvische en/of buikpijn kunnen waargenomen worden.

Borstkanker
In de TEXT en SOFT studies waren de vaakst waargenomen bijwerkingen bij gebruik van triptoreline in combinatie met tamoxifen of een aromataseremmer gedurende een periode van maximum 5 jaar: warmteopwellingen, musculoskeletale stoornissen, vermoeidheid, insomnia, hyperhidrosis, vulvovaginale droogte en depressie.

De frequenties van de bijwerkingen die gemeld werden met triptoreline in combinatie met tamoxifen (N = 2325) of exemestaan (N = 2318), worden vermeld in de onderstaande tabel. De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt ingedeeld: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Aanvullende postmarketing-gegevens Frequentie niet bekend
Hartaandoeningen			Myocardischemie	QT-verlenging
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Diabetes mellitus (glucose-intolerantie) Hyperglykemie		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid	Reactie op de injectieplaats		
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale stoornis Osteoporose	Fractuur		
Zenuwstelsel-aandoeningen			Cerebrale ischemie Bloeding in het centraal zenuwstelsel	
Psychische stoornissen	Insomnia Verminderde libido Depressie			
Nier- en urineweg-aandoeningen	Urine-incontinentie			
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Dyspareunie Vulvovaginale droogte			
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Hyperhidrosis			
Bloedvat-aandoeningen	Warmteopwellingen Hypertensie	Embolie		

De hierboven geïdentificeerde bijwerkingen moeten vermeld worden naast de bijwerkingen van triptoreline die geïdentificeerd werden bij mannen en vrouwen, beschreven in de tabellen hierboven, om het bijwerkingenprofiel van het gebruik van OFS in combinatie met exemestaan of tamoxifen volledig te beschrijven.

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan werd een hogere frequentie van osteoporose gemeld dan in combinatie met tamoxifen

(39% versus 25%) (zie rubriek 4.4).

Musculoskeletale stoornissen en fracturen werden ook vaker gemeld in combinatie met exemestaan dan in combinatie met tamoxifen (89% versus 76% en 6.8% versus 5.2%, respectievelijk)

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen werd hypertensie gemeld als gerichte bijwerking in een frequentie 'zeer vaak' (23% en 22% respectievelijk).

Bij gebruik van triptoreline in combinatie met exemestaan of tamoxifen werden hyperglykemie en diabetes gemeld als gerichte bijwerkingen in een frequentie 'vaak' (hyperglykemie: 2,6% en 3,4% respectievelijk; diabetes: 2,3% en 2,3% respectievelijk).

Algemene tolerantie bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4.)
De frequentie van de bijwerkingen werd als volgt ingedeeld: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan-klassen	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Aanvullende postmarketing-gegevens Frequentie niet bekend**
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			Obesitas	
Psychische stoornissen			Stemmings-wisselingen	Emotioneel labiel Depressie Nervositas
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn		Idiopathische intracraniële hypertensie (pseudotumor cerebri) (zie rubriek 4.4) Convulsies*
Oogaandoeningen			Gezichtsbeperking	Visusstoornis
Bloedvat-aandoeningen		Opvliegers		Hypertensie
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Epistaxis	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Buikpijn	Braken Constipatie Misselijkheid	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Acne	Pruritus Rash Urticaria	Angioneurotisch oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Nekpijn	Myalgie
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Vaginale bloeding (waaronder vaginale hemorragie, onttrekkingsbloeding uteriene bloeding), vaginale afscheiding, vaginale bloeding (waaronder spotting)		Borstpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		Reactie op de injectieplaats (waaronder pijn, erytheem en inflammatie)	Malaise	
Onderzoeken		Gewichtstoename		Verhoogde prolactine in bloed Bloeddrukstijging

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

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

Bij overdosering is een symptomatische behandeling aangewezen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: GONADOTROFINE RELEASING HORMOONANALOOG.
ATC-code: L02AE04: kankerbestrijdend en immunomodulator.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Triptoreline is een synthetisch decapeptide met een analoge structuur als het natuurlijke GnRH (gonadotrofine-releasing hormoon).
Studies bij mensen en dieren hebben aangetoond dat na een initiële stimulatie, de gonadotrope secretie door langdurige toediening van triptoreline wordt geïnhibeerd zodat de testiculaire en ovariële functies worden onderdrukt. Verdere dierstudies leken te wijzen op een ander werkingsmechanisme: rechtstreekse effecten op de gonaden door verminderde GnRH-gevoeligheid van de perifere receptoren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Prostaatkanker
De toediening van Decapeptyl Sustained Release kan tot een initiële verhoging van de bloedconcentraties van LH en FSH leiden met als gevolg een stijging van de testosteronconcentratie ("flare-up") bij mannen en van het oestradiolpeil bij vrouwen. Bij verdere behandeling vermindert de concentratie van LH en FSH, hetgeen leidt tot een daling van testosteron en oestradiol tot een castratiewaarde binnen ongeveer 20 dagen na de injectie en dit zolang het actief bestanddeel wordt vrijgezet.
Een tijdelijke stijging van de zure fosfatasen kan worden gezien bij mannen in het begin van de behandeling.

De behandeling kan tot een verbetering van de functionele en objectieve tekens leiden.

In een fase III gerandomiseerde klinische studie bij 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaatkanker (hoofdzakelijk T2c-T4 met sommige T1c tot T2b patiënten met 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%). 59,2% van de gerandomiseerde patiënten werd behandeld met triptoreline.

De 5-jaar totale mortaliteit was 19,0% en 15,2%, respectievelijk in de kortetermijn- en langetermijn-groepen. De waargenomen Hazard Ratio van 1,42 met een bovengrens van het eenzijdige 95,71% BI van 1,79 of tweezijdige 95,71% BI van 1,09; 1,85 (p = 0,65 voor non-inferioriteit), toont aan dat de combinatie van radiotherapie plus 6 maanden androgeendeprivatietherapie een inferieure overleving biedt in vergelijking met radiotherapie plus 3 jaar androgeendeprivatietherapie. De 5-jaar totale overleving van de langetermijn- en kortetermijnbehandeling bedraagt respectievelijk 84,8% en 81,0%.

De globale levenskwaliteit geëvalueerd op basis van QLQ-C30 was niet significant verschillend tussen de twee groepen (P= 0,37).

Neo-adjuvante therapie voorafgaand aan radiotherapie bleek het prostaatvolume significant te verminderen.

Bij patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker met hoog risico die behandeld worden met externe bestraling, wordt het aanbevolen om de gelijktijdige ADT voort te zetten na 6 maanden en gedurende maximum 3 jaar. Deze periode moet gelijktijdig zijn met de radiotherapie maar mag ervoor beginnen en/of erna voortgezet worden. Bij patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker met intermediair risico mag ADT gelijktijdig met radiotherapie in overweging worden genomen gedurende maximum 6 maanden. Bij patiënten met laagrisico gelokaliseerde prostaatkanker wordt ADT in combinatie met radiotherapie niet aanbevolen.

In klinische studies bij patiënten met castratie-resistente gemetastaseerde prostaatkanker werd ADT met GnRH-analogen gebruikt bij patiënten die niet chirurgisch gecastreerd werden om de castratie-waarden van testosteron te behouden.

Endometriose
Langdurige toediening van triptoreline leidt tot een onderdrukking van de secretie van oestrogenen in de ovaria en tot het verdwijnen van de stimulatie van het endometriotische weefsel vanaf de derde week.

Uterusfibromen
De onderdrukking van de secretie van oestrogenen kan leiden tot een significante vermindering van het volume van de fibromen gedurende de duur van de behandeling.
Er zijn slechts enkele gerandomiseerde studies beschikbaar die de rol van GnRH-analogen in de preoperatieve behandeling van uterusfibomen evalueerden. Er blijkt een gunstig effect te zijn in termen van reductie van het preoperatief bloedverlies. Het voordeel van de behandeling werd waargenomen bij vrouwen met anemie (hemoglobine lager dan of gelijk aan 8g/dl). Studies toonden een reductie van het uterus- en/of fibroomvolume. Klinische studies toonden aan dat 90-100% van de patiënten met fibromen een toestand van amenorroe bereikt binnen de twee maanden na aanvang van de behandeling en dat triptoreline de symptomen die geassocieerd zijn met uterusfibromen, zoals buikpijn, dysmenorroe en menorragie, verlicht.

Onvruchtbaarheid bij de vrouw
In het kader van de medisch geassisteerde bevruchting (IVF-ET, GIFT, ZIFT) leidt een intramusculaire injectie van Decapeptyl Sustained Release tot een onderdrukking van de endogene intercurrerende LH-pieken (oorzaak van 25 % mislukkingen van stimulatie). Bij geassocieerde behandeling van exogene gonadotrofinen (HMG, FSH, HCG) leidt dit tot een betere folliculogenese, een betere folliculaire recrutering, een regelmatiger chronologie (timing) van het afnemen van ovocyten en bijgevolg een beter zwangerschapspercentage per cyclus.

Borstkanker
Er werden klinische studies uitgevoerd bij premenopauzale vrouwen met hormoongevoelige borstkanker in een vroegtijdig stadium met triptoreline met het doel om de ovariële secretie van estradiol, de belangrijkste bron van oestrogenen, te onderdrukken. De studies uitgevoerd bij gezonde vrouwen en vrouwen met endometriose toonden aan dat het effect van triptoreline optreedt 3-4 weken na de toediening.

Twee fase 3 studies (SOFT en TEXT) onderzochten het 5-jaarsvoordeel van de suppressie van de ovariële functie (OFS: *ovarian function suppression*) in combinatie met tamoxifen (T) of een aromataseremmer (exemestaan - E) bij premenopauzale vrouwen met hormoongevoelige borstkanker in een vroegtijdig stadium.

Triptoreline was de belangrijkste behandeling die gebruikt werd om OFS te bereiken (bij 91,0% van de gerandomiseerde personen van de SOFT studie, en bij 100% van de personen van de TEXT studie). De overige 9% van de vrouwen van de SOFT studie onderging bilaterale ovariëctomie of bilaterale ovariële radiotherapie.

Resultaten van de SOFT studie
De SOFT studie werd ontworpen om een antwoord te geven op de vraag in verband met de toegevoegde waarde van OFS aan tamoxifen als adjuvante behandeling van premenopauzale vrouwen met hormoongevoelige borstkanker in een vroegtijdig stadium.

In totaal werden 3047 vrouwen geanalyseerd (1015 vrouwen in de T+OFS arm, 1018 vrouwen in de T alleen arm en 1014 vrouwen in de E+OFS arm).

Na een mediane follow-up van 67 maanden (5,6 jaar) leidde de behandeling met T+OFS tot een niet-significante reductie van het risico op een DFS (ziektevrije overleving)-voorval in vergelijking met T alleen (HR=0,83; 95% BI: 0,66 tot 1,04; p=0.10). De geschatte 5-jaars DFS was 86,6% (95% BI: 84,2% tot 88,7%) bij de vrouwen die toegewezen waren aan T+OFS in vergelijking met 84,7% (95% BI: 82,2% tot 86,9%) bij de vrouwen die toegewezen waren aan T alleen.

Echter, na correctie voor de vooraf gespecificeerde covariabelen in het multivariant Cox model, hadden de vrouwen die toegewezen waren aan T+OFS, een significante reductie van het risico op een DFS-voorval in vergelijking met de vrouwen die toegewezen waren aan T alleen, met een reductie van 22% (HR=0,78; 95% BI: 0,62 tot 0,98; p=0.03).

De vrouwen die toegewezen waren aan de behandeling met T+OFS, hadden een niet-significante reductie van het risico op een borstkanker-voorval in vergelijking met de vrouwen die toegewezen waren aan T alleen (HR=0,81; 95% BI: 0,63 tot 1,03; p=0.09). Het geschatte 5-jaars borstkankervrije interval (BCFI: *Breast Cancer Free Interval*) was 88,4% (95% BI: 86,1% tot 90,3%) bij de vrouwen die toegewezen waren aan de behandeling met T+OFS in vergelijking met 86,4% (95% BI: 84,0% tot 88,5%) bij de vrouwen die toegewezen waren aan T alleen.

Echter, na correctie voor de vooraf gespecificeerde covariabelen in het multivariant Cox model, hadden de vrouwen die toegewezen waren aan T+OFS, een significante reductie van het risico op een BCFI-voorval in vergelijking met de vrouwen die toegewezen waren aan T alleen, met een reductie van 25% (HR=0,75; 95% BI: 0,59 tot 0,96; p=0.02).

Het absolute voordeel is hoger bij de vrouwen die adjuvante chemotherapie kregen. De 5-jaars DFS bij vrouwen die adjuvante chemotherapie kregen, was 80,7% in de T + OFS arm en 77,1% in de T arm alleen (HR=0,82; 95% BI: 0,64 tot 1,07), met een absoluut voordeel van 3,6% voor T+OFS.

In het bijzonder, in een post-hoc analyse, was het voordeel van de toevoeging van OFS duidelijk voor de 5-jaars DFS in de subgroep van vrouwen jonger dan 40 jaar (HR=0,74; 95% BI: 0,53-1,03) met een absoluut voordeel van 4,4% voor T+OFS in vergelijking met T alleen.

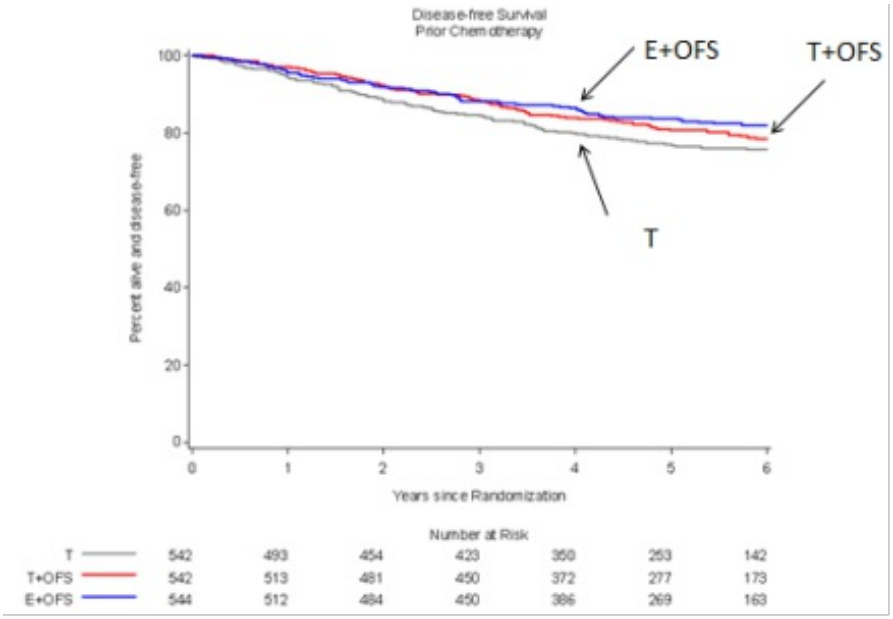
In de SOFT studie hadden de personen die toegewezen waren aan E+OFS, een statistisch significante reductie van het risico op een DFS-voorval, in vergelijking met de personen die toegewezen waren aan T alleen (HR=0,68; 95% BI: 0,53 tot 0,86). De geschatte 5-jaars DFS was 89,0% (95% BI: 86,8% tot 90,9%) bij de personen die toegewezen waren aan E+OFS in vergelijking met 84,7% (95% BI: 82,2% tot 86,9%) bij de personen die toegewezen waren aan T alleen.

De personen die toegewezen waren aan E+OFS, hadden een statistisch significante reductie van het risico op een borstkanker-voorval in vergelijking met de personen die toegewezen waren aan T alleen (HR=0,64; 95% BI: 0,49 tot 0,83). De geschatte 5-jaars BCFI was 90,9% (95% BI: 88,9% tot 92,6%) bij de personen die toegewezen waren aan E+OFS in vergelijking met 86,4% (95% BI: 84,0% tot 88,5%) bij de personen die toegewezen waren aan T alleen.

De personen die toegewezen waren aan E+OFS, hadden een statistisch significante reductie van het risico op een recidief op afstand in vergelijking met de personen die toegewezen waren aan T alleen (HR=0,71; 95% BI: 0,52 tot 0,96). Het geschatte 5-jaars interval zonder recidief op afstand (DRFI *Distant Recurrence Free Interval*) was 93,0% (95% BI: 91,2% tot 94,5%) bij de personen die toegewezen waren aan E+OFS in vergelijking met 90,7% (95% BI: 88,6% tot 92,4%) bij de personen die toegewezen waren aan T alleen.

Het absolute voordeel is hoger bij de vrouwen die adjuvante chemotherapie kregen. De 5-jaars DFS bij vrouwen die adjuvante chemotherapie kregen, was 83,8% in de E + OFS arm en 77,1% in de T arm alleen (HR=0,70; 95%BI: 0,53 tot 0,92), met een absoluut voordeel van 6,7% voor E+OFS.

Kaplan-Meier schattingen van DFS bij vrouwen die voorafgaande chemotherapie kregen

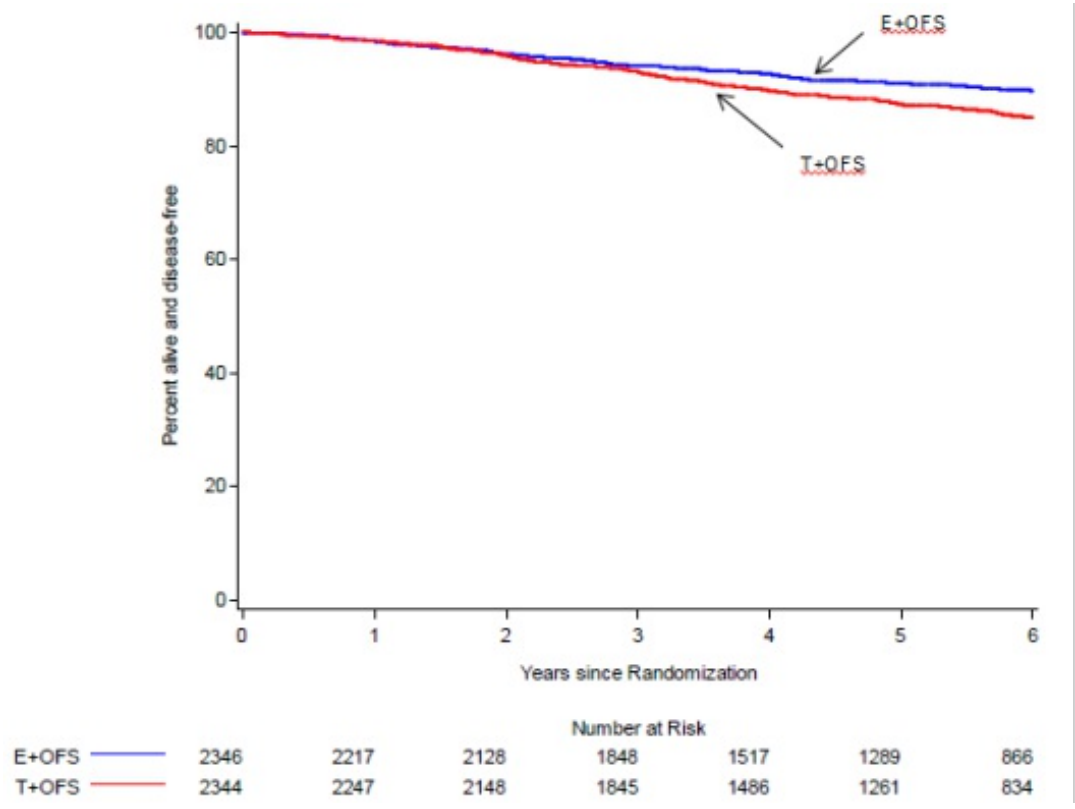


In de 3 armen van de SOFT studie hadden de vrouwen die chemotherapie kregen, een hoger percentage hoog risico klinische criteria van recidief: 49,3% van de vrouwen was jonger dan 40 jaar, 56,9% had positieve lymfeklieren, 47,0% had een tumor met een grootte > 2 cm en 33,7% had een tumor graad 3.

Gecombineerde resultaten van de SOFT en TEXT studies
De primaire doelstelling van de TEXT studie was om de rol van aromataseremmers (exemestaan) te evalueren bij vrouwen die behandeld werden met OFS in vergelijking met vrouwen die behandeld werden met T+OFS, inclusief alle vrouwen van de SOFT en TEXT studies. In totaal werden 4690 vrouwen geanalyseerd: 2346 vrouwen in de E+OFS arm en 2344 vrouwen in de T+OFS arm.

Na een mediane follow-up van 68 maanden (5,7 jaar), leidde de behandeling met E+OFS tot een statistisch significante reductie van het risico op een DFS-voorval in vergelijking met een behandeling met T+OFS (HR=0,72; 95% BI: 0,60 tot 0,86; p=0.0002). De geschatte 5-jaars DFS was 91,1% (95% BI: 89,7% tot 92,3%) voor de vrouwen die toegewezen waren aan E+OFS in vergelijking met 87,3% (95% BI: 85,7% tot 88,7%) voor de vrouwen die toegewezen waren aan T+OFS.

Kaplan-Meier schattingen van DFS voor OFS+E in vergelijking met OFS +T



De vrouwen die toegewezen waren aan E+OFS, hadden een statistisch significante reductie van het risico op een borstkanker-voorval in vergelijking met de vrouwen die toegewezen waren aan T+OFS (HR=0,66; 95% BI: 0,55 tot 0,80; P<0.0001). De geschatte 5-jaars BCFI was verbeterd en bedroeg 92,8% (95% BI, 91,6% tot 93,9%) voor de vrouwen die toegewezen waren aan E+OFS in vergelijking met 88,8% (95% BI: 87,3% tot 90,1%) voor de vrouwen die toegewezen waren aan T+OFS.

Pediatrische patiënten
Vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong
De inhibitie van de gonadotrope hyperactiviteit van de hypofyse in beide geslachten leidt tot de onderdrukking van de LH-pieken na een LHRH-stimulatietest en vervolgens tot de onderdrukking van de oestradiol of testosteron secretie en tot een verbetering van de leeftijd lengte/leeftijd beenderen verhouding en de uiteindelijke lengte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Bij volwassen, gezonde vrijwilligers:
Subcutaan toegediende triptoreline (100 µg) wordt snel geabsorbeerd (t_{max} = 0,63 ± 0,26 uur voor piekplasmaconcentratie C_{max} = 1,85 ± 0,23 ng/ml). De eliminatie gebeurt met een biologische halfwaardetijd van 7,6 ± 1,6 uren na een distributiefase van 3-4 uren. Totale plasmaklaring bedraagt 161 ± 28 ml/min.
Het distributievolume bedraagt 1562 ± 158 ml/kg.

Bij mannen:
Na intramusculaire injectie van het preparaat met verlengde vrijstelling komt in een eerste fase het actieve product van de oppervlakte van de microsferen vrij, gevolgd door een fase van regelmatige vrijstelling van triptoreline (C_{max} = 0.32 ± 0.12 ng/ml) met een gemiddelde vrijstellingssnelheid van 46.6 ± 7.1 µg/dag. De biologische beschikbaarheid van de suspensie van microsferen bedraagt ongeveer 53 % op één maand.

Bij vrouwen:
Na intramusculaire injectie bij vrouwen met endometriose en uterusfibromen wordt de maximale bloedspiegel triptoreline bereikt tussen 2 tot 6 uren na injectie. De bereikte piekwaarde bedraagt 11 ng/ml. Er waren geen tekenen van opstapeling van het product na 6 maandelijkse injecties. De minimale bloedspiegel schommelt tussen 0,1 en 0,2 ng/ml.
De biologische beschikbaarheid van het product met langdurige afgifte bedraagt ongeveer 50%.
Deze gegevens die waargenomen werden bij patiënten met endometriose en uterusfibromen, kunnen geëxtrapoleerd worden naar patiënten met borstkanker, omdat niet verwacht wordt dat de ziekte een impact heeft op de eigenschappen van verlengde afgifte van het product.

Distributie
De resultaten van farmacokinetische onderzoeken uitgevoerd bij gezonde mannen tonen aan dat na toediening van een intraveneuze bolus, triptoreline wordt verdeeld en geëlimineerd volgens een drie-compartimenteel model en dat de overeenkomstige halfwaardetijden ongeveer 6 minuten, 45 minuten en 3 uur bedragen.
Het distributievolume in steady-state van triptoreline na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptorelineacetaat bedraagt ongeveer 30 l bij gezonde mannelijke vrijwilligers. Aangezien er geen aanwijzingen zijn dat triptoreline zich in klinisch relevante concentraties bindt aan plasma-eiwitten, zijn geneesmiddeleninteracties, gebaseerd op verdringing van de bindingsplaatsen, onwaarschijnlijk.

Biotransformatie
De metabolieten van triptoreline zijn niet bepaald bij de mens. Echter, de farmacokinetische gegevens bij de mens suggereren dat de C-terminale fragmenten die geproduceerd worden door weefselafbraak, volledig afgebroken worden in de weefsels, of snel verder afgebroken worden in het plasma, of geklaard worden door de nieren.

Eliminatie
Triptoreline wordt zowel door de lever als de nieren uitgescheiden. Na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptoreline aan gezonde mannelijke vrijwilligers, werd 42% van de dosis uitgescheiden in de urine als intact triptoreline; dit percentage steeg tot 62% bij personen met een verminderde leverfunctie. Aangezien de creatinineklaring (Clcreat) bij gezonde vrijwilligers 150 ml/min was en slechts 90 ml/min bij personen met een verminderde leverfunctie, wijst dit erop dat de lever een belangrijke eliminatieplaats van triptoreline is. Bij deze gezonde vrijwilligers was de werkelijke terminale halfwaardetijd 2,8 uur en de totale klaring van triptoreline 212 ml/min, waarbij de laatste parameter afhankelijk is van een combinatie van hepatische en renale eliminatie.

Speciale populaties
Na intraveneuze toediening van 0,5 mg triptoreline aan personen met matige nierinsufficiëntie (Clcreat 40 ml/min), had triptoreline een eliminatiehalfwaardetijd van 6,7 uur, 7,81 uur bij personen met ernstige nierinsufficiëntie (Clcreat 8,9 ml/min) en 7,65 uur bij patiënten met een verminderde leverfunctie (Clcreat 89,9 ml/min).
De effecten van leeftijd en ras op de farmacokinetiek van triptoreline werden niet systematisch bestudeerd. Echter, de farmacokinetische gegevens verkregen bij jonge mannelijke vrijwilligers van 20 tot 22 jaar met een verhoogde creatinineklaring (ongeveer 150 ml/min) toonden aan dat triptoreline tweemaal zo snel werd geëlimineerd in de jonge populatie. Dit houdt verband met het feit dat de klaring van triptoreline gecorreleerd is met de totale creatinineklaring, die zoals bekend afneemt met de leeftijd.
Omwille van de brede veiligheidsmarge van triptoreline en omdat Decapeptyl 3,75 mg een formulering met verlengde afgifte is, wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/ Farmacodynamische relatie
Het farmacokinetisch/farmacodynamisch verband van triptoreline is niet eenvoudig te evalueren, omdat het niet-lineair en tijdsafhankelijk is.
Bijgevolg, na acute toediening bij naïeve personen, induceert triptoreline een dosisafhankelijke toename van de LH en FSH respons.
Indien toegediend als een formulering met verlengde afgifte, stimuleert triptoreline de LH en FSH secretie tijdens de eerste dagen na de toediening en, bijgevolg, de secretie van testosteron. Zoals blijkt uit de resultaten van verschillende bioequivalentie-studies, wordt de maximale stijging van testosteron bereikt na ongeveer 4 dagen met een equivalente Cmax 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 equivalente daling van de testosteronspiegels. Ook in dit geval kan de mate van blootstelling aan triptoreline sterk variëren zonder het globaal effect op de serumtestosteronspiegels te beïnvloeden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

De toxiciteit van triptoreline voor extragenitale organen is laag.

De waargenomen effecten hielden voornamelijk verband met een versterking van de farmacologische effecten van triptoreline.

In chronische toxiciteitsstudies in klinisch relevante dosissen, induceerde triptoreline macro- en microscopische veranderingen aan de reproductieve organen van mannelijke ratten, honden en apen. Deze werden beschouwd als een reactie op de onderdrukte gonadale functie veroorzaakt door de farmacologische activiteit van de stof. De veranderingen waren gedeeltelijk reversibel tijdens het herstel. Na subcutane toediening van 10 µg/kg aan ratten op dagen 6 tot 15 van de dracht, induceerde triptoreline geen embryotoxische, teratogene of om het even welke andere effecten op de ontwikkeling van het nageslacht (F1 generatie) of hun reproductievermogen. In een dosis van 100 µg/kg werden een reductie van de maternele gewichtstoename en een toename van het aantal resorpties waargenomen.

Triptoreline is niet mutageen *in vitro* of *in vivo*. Bij muizen werd geen oncogeen effect aangetoond met triptoreline in dosissen tot 6000 µg/kg na 18 maanden behandeling. Een carcinogeniciteitsstudie gedurende 23 maanden bij ratten toonde een incidentie van bijna 100% van benigne hypofysaire tumoren bij elk dosisniveau, die aanleiding geven tot voortijdig overlijden. De verhoogde incidentie van hypofysaire tumoren bij ratten is een vaak voorkomend effect dat geassocieerd is met de behandeling met GnRH-agonisten. De klinische relevantie ervan is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder: D,L lactide-coglycolide polymeer - mannitol - natriumcarboxymethylcellulose - polysorbaat 80.
Oplosmiddel: mannitol - water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 1 glazen injectieflacon (4 ml) met poeder, 1 glazen ampul met oplosmiddel (2 ml), 1 lege injectiespuit en 2 injectienaalden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De homogene, melkachtige suspensie voor injectie wordt gereconstitueerd door zacht schudden. De instructies voor reconstitutie hierna en in de bijsluiter moeten nauwkeurig opgevolgd worden.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte suspensie dient te worden weggegooid.
Gebruikte injectienaalden moeten verzameld worden in een naaldcontainer. Alle ongebruikt product dient te worden weggegooid.
Het poeder moet in suspensie gebracht worden in 2 ml mannitoloplossing.

Met behulp van één van de injectienaalden wordt alle oplosmiddel opgetrokken in de voorziene injectiespuit en overgebracht in de injectieflacon met het poeder. De injectieflacon moet zachtjes geschud worden om het poeder volledig te dispergeren tot een homogene, melkachtige suspensie. De bekomen suspensie wordt dan opnieuw in de injectiespuit opgetrokken. De optreknaald moet vervangen worden en de suspensie moet onmiddellijk geïnjecteerd worden met de naald voor injectie.

De suspensie moet weggegooid worden indien ze niet onmiddellijk na reconstitutie werd toegediend. Zie ook rubriek 6.3.

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

IPSEN nv
Treurenberg 2 - 4, bus 4
1000 Brussel

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

BE145826

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 1988.
Datum van laatste hernieuwing: 4 juni 2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring: 10/2025