Decapeptyl Sustained Release

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Injectieflacon met poeder: triptoreline pamoaat overeenkomend met triptoreline 15 mg
(15 mg actief bestanddeel per injectieflacon maakt een toediening mogelijk van een effectieve dosis van 11,25 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, hormoonafhankelijke prostaatkanker.
- Als neo-adjuvante, gelijktijdige of adjuvante behandeling bij radiotherapie bij patiënten met hoog-risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde prostaatkanker (zie ook rubriek 5.1).

Endometriose
Genitale en extragenitale endometriose (stadium I tot IV).
De behandeling zou niet langer dan 6 maanden mogen worden toegepast (zie rubriek 4.8). Een tweede behandelingskuur met triptoreline of andere GnRH-analogen wordt afgeraden.

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

Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg moet toegediend worden door een professionele gezondheidszorgverstrekker die beschikt over de vereiste deskundigheid. De respons op de behandeling moet regelmatig worden gecontroleerd.

Dosering
Prostaatkanker
Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg wordt toegediend als een enkelvoudige intramusculaire of subcutane injectie om de 3 maanden (zie rubriek 5.1). De behandeling met Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg is gewoonlijk een langdurige behandeling. Het is aanbevolen om de specifieke klinische richtlijnen regelmatig te raadplegen.

Endometriose
Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg wordt toegediend als een enkelvoudige intramusculaire injectie om de 3 maanden.
De behandeling moet worden gestart tijdens de eerste vijf dagen van de menstruatiecyclus.
Behandelingsduur: deze is afhankelijk van de aanvankelijke ernst van de endometriose en de waargenomen veranderingen in de klinische toestand (zowel functioneel als anatomisch) tijdens de behandeling. In principe dient endometriose gedurende minimaal 3 maanden en maximaal 6 maanden te worden behandeld. Het wordt afgeraden een tweede behandelingskuur met triptoreline of een ander GnRH-analoog te beginnen. 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.

Pediatrische patiënten
Vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong
De behandeling van kinderen met triptoreline moet gebeuren onder het algemene 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 20 kg: één intramusculaire injectie met triptoreline PR 11,25 mg, om de 3 maanden toegediend.
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.
Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg mag niet intravasculair worden geïnjecteerd. Subcutane toediening is niet onderzocht bij vrouwen en kinderen.

Wijze van toediening
Het is belangrijk dat de intramusculaire of subcutane injectie van de ‘sustained release’ formulering strikt wordt uitgevoerd in overeenstemming met de instructies die gegeven worden in rubriek 6.6 en in de bijsluiter.
Het poeder wordt gesuspendeerd in het specifieke oplosmiddel. De flacon wordt zachtjes geschud totdat een melkachtig mengsel wordt verkregen.
Na reconstitutie moet de suspensie onmiddellijk worden geïnjecteerd.
Zoals met andere geneesmiddelen die toegediend worden via injectie, moet de injectieplaats regelmatig worden veranderd.
Elke onvolledige injectie die resulteert in het verlies van een suspensievolume hoger dan het residuele volume dat gewoonlijk achterblijft in de injectiespuit, moet worden gemeld.
Omdat Decapeptyl Sustained Release 11,25 mg een suspensie van microsferen is, moet een onbedoelde intravasculaire injectie strikt vermeden worden.

Speciale populaties
Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

De veiligheid en werkzaamheid van de subcutane toediening zijn NIET vastgesteld bij pediatrische patiënten en patiënten met endometriose; bijgevolg kan er geen doseringsadvies worden gegeven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor GnRH, GnRH-analogen (waaronder triptoreline) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Zwangerschap en borstvoedingsperiode.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De subcutane injectie mag NIET gebruikt worden voor de behandeling van endometriose of vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong.

Gebruik van GnRH-agonisten kan een daling van de minerale botdensiteit veroorzaken. Bij mannen wijzen preliminaire gegevens er op dat gebruik van een bisfosfonaat 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).
Bij patiënten die een GnRH-analoog geneesmiddel krijgen, kan het nodig zijn om de bloeddruk-verlagende behandeling aan te passen.
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). De patiënten moeten geïnformeerd worden over de potentiële bijwerkingen (bijv. depressie, symptomen gerelateerd aan testosterondeprivatie of plotse stijging van de testosteronspiegels…) om tijdig en op aangepaste manier behandeld te kunnen worden als symptomen optreden.

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 3 maanden 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 11,25 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 androgeen-dervingsbehandeling.

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 veroorzaakt een daling van de minerale botdensiteit met gemiddeld 1% per maand tijdens een behandelingsduur van 6 maanden. Elke 10% daling van de minerale botdensiteit gaat gepaard met een verdubbeling of verdrievoudiging van het fractuurrisico.

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 schadelijker is, moet behandeling met triptoreline individueel overwogen worden en mag 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.

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 nog niet de maximale botdensiteit 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 'Dosering en wijze van toediening').
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 5 maanden na de laatste injectie. Er moet een niet-hormonale contraceptie gebruikt worden gedurende de behandeling tot en met 3 maanden 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.

Pediatrische patiënten
Vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong
Bij meisjes moet worden bevestigd dat de patiënte niet zwanger is alvorens triptoreline voor te schrijven.

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

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.

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 11,25 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
Er zijn 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
Aangezien patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde, hormoonafhankelijke prostaatkanker 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.

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.

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.

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.

Algemene tolerantie bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4)

Net als bij andere GnRH-agonistbehandelingen waren de meest waargenomen bijwerkingen van triptoreline in klinische proeven te wijten aan de verwachte farmacologische effecten. Tot deze effecten behoorden vaginale bloedingen, waaronder spotting.

De volgende bijwerkingen, die geacht werden ten minste mogelijk verband te houden met 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/ orgaanklassen	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.*

Tolerantie op lange termijn bij kinderen:
De lange termijn klinische studie 2-54-52014-159 (NCT00909844) includeerde 35 patiënten, in leeftijd variërend van 4 tot 10,4 jaar, die een behandeling hadden gekregen (tot een behandelingsduur van 4 jaar) met triptoreline 11,25 mg. Meer dan de helft van de patiënten (20 patiënten: 57,1%) meldde ten minste één bijwerking tijdens de studie, waarvan buikpijn (17,1%), pijn op de injectieplaats (11,4%), hoofdpijn en opvliegers (elk 8,6%) het meeste voorkwamen. Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van de andere CPP-studies.

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
Triptoreline is een synthetisch decapeptide met een analoge structuur als het natuurlijk GnRH (gonadotrophin releasing hormone). Triptoreline is verschillend van het endogene hormoon; het aminozuur glycine in positie 6 werd vervangen door D-tryptofaan. Deze verandering in de GnRH molecule verhoogt de competitieve binding met hoge affiniteit aan de gonadotropine receptoren en geeft een langduriger effect op de afgifte van LH en FSH vanuit de hypofyse dan dit van natuurlijk GnRH.

Farmacodynamische effecten
Studies bij de mens en het dier 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.

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. Wanneer de behandeling wordt voortgezet, wordt de afgifte van gonadotropinen nadien geremd; de LH en FSH spiegels dalen en de testosteron of oestrogeen plasmaspiegels dalen tot het castratieniveau, prepuberale of postmenopauzale waarden na 2-4 weken. Deze effecten blijven gehandhaafd zolang als de werkzame stof wordt afgegeven en ze zijn reversibel bij stopzetting van de behandeling.
Een tijdelijke stijging van de zure fosfatasen kan worden gezien bij mannen in het begin van de behandeling.
Bij mannen werden drie studies met intramusculaire toediening en één studie met subcutane toediening uitgevoerd, zonder een directe vergelijking van de farmacodynamische effecten op de FSH, LH en testosteron serumspiegels.

Intramusculaire toediening
Na de injectie stegen de gemiddelde FSH en LH serumspiegels op dagen 1 en 2 en daarna daalden ze tot onder of rond de baseline waarden vanaf week 4-6, afhankelijk van de studie. De gemiddelde testosteronserumspiegels stegen tijdens de eerste twee dagen van de behandeling en daalden daarna tot castratiewaarden na een gemiddelde termijn van ongeveer 20 dagen. De gemiddelde ± SD testosteronspiegels in de verschillende studies bedroegen 20,17 ±12,68 tot 25,07 ± 6,05 ng/dl (drie studies) één maand na de injectie en 25,93 ± 19,88 ng/dl (één studie) drie maanden na de injectie.

Subcutane toediening
Na de injectie werd er geen stijging van FSH waargenomen (er werden geen metingen uitgevoerd voor week 1). Een initiële stijging van de LH spiegels werd waargenomen in week 1 met gemiddelde serumspiegels van 8,0 IE/l en een gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline van 37,6% en spiegels onder de ondergrens van de normaalwaarden (LLN) vanaf 3 weken tot het einde van de studie. Een initiële stijging van de serumtestosteronspiegels werd waargenomen in week 1 met een gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de baseline van 18%. De mediane tijd die nodig was om castratiewaarden van serumtestosteron te bereiken, gemeten met behulp van radioimmunoassay, was 22 dagen (95% BI: 22, 23). De gemiddelde ± SD testosteronspiegels, gemeten met behulp van radioimmunoassay en/of LC-MS/MS, waren 18,43 ± 16,75 ng/dl en 10,69 ± 7,42 ng/dl één en drie maanden na de eerste injectie, respectievelijk.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Prostaatkanker
Intramusculaire toediening
In een fase III gerandomiseerde klinische studie bij 970 patiënten met lokaal gevorderde prostaat-kanker (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 via intramusculaire route.

De 5-jaar totale mortaliteit was 19,0% en 15,2%, respectievelijk in de kortetermijn- en langetermijngroepen. 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 castratiewaarden van testosteron te behouden.

Subcutane toediening
In een open-label, niet-vergelijkende studie met één arm kregen 126 hormoon-naïeve patiënten met gevorderde prostaatkanker (11,1% met gemetastaseerde kanker en 86,5% met lokaal gevorderde T3+ T3a+ T3b kanker) een totale injectie van 2 dosissen. Eén maand na de eerste injectie had 97,6% (95% BI: [93,2; 99,5]) van de personen testosteronspiegels op het castratieniveau <50 ng/dl behaald. Van deze patiënten had 96,6% (95%BI: [91,6; 99,1]) van de personen nog steeds castratiewaarden in maand 6. Het percentage personen die castratiewaarden hadden 3 maanden na de eerste injectie, was 99,2% (95%BI: [91,6; 99,1]), wat vergelijkbaar is met de percentages die gemeld werden in de studies met intramusculaire toediening, die varieerden van 94% tot 100%, waarbij één studie 'breakthrough' episodes meldde bij 4 op de 86 patiënten. Testosteron 'escape' episodes werden waargenomen bij drie personen (waarvan twee personen met borderline waarden). Twee van de 119 personen die geëvalueerd werden drie dagen na de tweede injectie, vertoonden een stijging van de testosteronspiegels (een 'acute-on-chronic' fenomeen of 'microsurges'). Het veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dit dat gemeld werd voor de intramusculaire toediening, waarbij warmteopwellingen en gewichtstoename (ongeveer 10% van de patiënten) de vaakst gemelde bijwerkingen waren. Roodheid, zwelling en pijn op de injectieplaats werden gemeld bij respectievelijk 15,9%, 7,1% en 7,1% van de patiënten na de eerste injectie, en bij een vergelijkbaar percentage patiënten na de tweede injectie.

Endometriose
Langdurige behandeling met triptoreline onderdrukt de oestradiolsecretie bij vrouwen en zorgt er zodoende voor dat het ectopische endometriumweefsel tot rust kan komen.

Pediatrische patiënten
De inhibitie van hypofysaire gonadotrope hyperactiviteit bij beide sexen manifesteert zich in de onderdrukking van oestradiole en testosteronsecretie, in een daling van de LH piek na de LHRH stimulatietest, in een verbeterde lengte-leeftijd/beenderen-leeftijd ratio en in een terugval van de bijkomende sex karakteristieken.
In de lange termijn klinische studie 2-54-52014-159 (NCT00909844), werden 34 meisjes en 1 jongen met centrale vroegtijdige puberteit (CPP) om de 3 maanden gedurende een periode tot 4 jaar behandeld met triptoreline pamoaat 11,25 mg. De behandeling eindigde wanneer de onderzoeker besloot dat de patiënt zijn/haar behandeling had voltooid, dit wil zeggen op ongeveer 11 jaar bij meisjes en 13 jaar bij jongens, normaal na 1-3 jaren van behandeling. Op dat tijdstip was er bij 31/34 (91%) van de meisjes sprake van stabilisatie of regressie van het puberteitsstadium van de Tanner borst.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na intramusculaire injectie van Decapeptyl Sustained Release bij patiënten (mannen en vrouwen) wordt een piek plasmawaarde van triptoreline waargenomen ongeveer 3 uur na injectie. Na een daling gedurende de eerste maand, behoudt het circulerende triptoreline een plateauwaarde tot dag 90.
De testosteronemie bereikt het castratieniveau ongeveer 20 dagen na injectie en blijft onder deze waarde gedurende de periode dat het actief bestanddeel wordt vrijgesteld en de concentratie ervan overeenkomt met de plateauwaarde.

Bij mannen werden verschillende studies uitgevoerd met de intramusculaire of subcutane toedieningsweg. Al deze studies gaven vergelijkbare farmacokinetische resultaten.
De farmacokinetische eigenschappen na subcutane injectie van Decapeptyl 11,25 mg bij mannen zijn vergelijkbaar met deze die waargenomen werden na intramusculaire injectie: de piekplasma-concentratie van triptoreline wordt snel bereikt na toediening van de formulering triptoreline pamoaat (de mediane t_{max} varieerde van 2,0 tot 4,5 h, onafhankelijk van de s.c. of i.m. toedieningsweg), en triptoreline werd continu vrijgesteld over de periode van 91 dagen.
Bij 18 patiënten waarbij de PK parameters werden geschat tijdens de eerste 24 uur na de subcutane injectie, werd een C_{max} concentratie van 17,17 ng/ml (7,20-32,66 ng/ml) waargenomen met een mediane tijd om de maximale concentratie te bereiken (t_{max}) van 4,5 uur.
Drie maanden na de subcutane of intramusculaire toediening waren de residuele spiegels van triptoreline (mediane Cmin) vergelijkbaar voor de subcutane weg: 0,062 ng/ml (range: beneden de kwantificatielimiet op 0,158 ng/ml, n=118, voor één studie) en voor de intramusculaire weg: mediane C_{min} van 0,032 tot 0,063 ng/ml (n=59) (op basis van de gegevens van 3 studies). Drie maanden na de tweede subcutane toediening was de mediane C_{min} van triptoreline 0,044 ng/ml (range: beneden de kwantificatielimiet op 0,147 ng/ml).

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 weefsel-afbraak, 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 11,25 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 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 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

De molecule vertoonde geen specifieke toxiciteit bij toxicologische onderzoeken met dieren.
De waargenomen effecten houden verband met het farmacologisch effect van de stof op het endocriene systeem.
Het product is na 120 dagen volledig geresorbeerd.

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 micro-scopische 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.
Injecteer onmiddellijk na reconstitutie van de suspensie.

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 3 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 gesuspendeerd worden in 2 ml mannitoloplossing.

Met behulp van de injectienaald voor reconstitutie (zonder veiligheidssysteem) 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 gepaste naald:

- de lange naald (38 mm lang) met veiligheidssysteem voor intramusculaire injectie in de m. gluteus (patiënten behandeld voor prostaatkanker, endometriose of vroegtijdige puberteit van centrale oorsprong)
- de korte naald (25 mm lang) met veiligheidssysteem voor subcutane injectie in de buik of de dij (alleen patiënten behandeld voor prostaatkanker).

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

BE192516

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8/06/1998.
Datum van laatste hernieuwing: 4/06/2007.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum goedkeuring:10/2025.