1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM ou SC) forme à libération prolongée sur 3 mois

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Triptoréline (sous forme de pamoate de triptoréline)..... 11,25 mg*

Pour une unité de prise

* Compte tenu des caractéristiques de la forme pharmaceutique, chaque flacon contient une quantité de pamoate de triptoréline correspondant à 15 mg de triptoréline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour suspension injectable (IM ou SC) à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Cancer de la prostate

Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie. Voir rubrique 5.1.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.

- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)

La durée du traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique 4.8). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.

- Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

- Cancer de la prostate :

Une injection intramusculaire ou sous-cutanée de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg renouvelée toutes les 3 mois.

Durée du traitement :

Dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque ou localement avancé, en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie, les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie par un traitement de privation androgénique longue était préférable à une radiothérapie suivie par une privation androgénique courte. Voir rubrique 5.1.

La durée du traitement de privation androgénique recommandée par les recommandations cliniques pour les patients avec un cancer de la prostate localisé à haut risque, ou localement avancé, recevant une radiothérapie est de 2 à 3 ans.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, non castrés chirurgicalement, traités par un agoniste de la GnRH, comme la triptoréline, et éligibles à un traitement par l'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes ou l'enzalutamide, un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH doit être poursuivi.

- Endométriose :

Une injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg renouvelée tous les 3 mois.

L'administration sous-cutanée n'a pas été étudiée chez la femme.

Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle.

Durée du traitement : elle dépend de la gravité initiale de l'endométriose et de l'évolution sous traitement de ses manifestations cliniques (fonctionnelles et anatomiques). La durée du traitement est limitée à 6 mois (voir rubrique 4.8). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une deuxième cure par la triptoréline ou par les autres analogues de la GnRH. Chez les patientes avec une endométriose traitée par les analogues de la GnRH, il a été montré que l'ajout d'une add-back thérapie (ABT ? comportant un ?strogène et un progestatif) réduisait la perte de densité minérale osseuse et les symptômes vasomoteurs. Par conséquent, le cas échéant, l'ABT doit être administrée en association à l'analogue de la GnRH en tenant compte des risques et des bénéfices de chaque traitement.

- Puberté précoce centrale :

Le traitement des enfants par la triptoréline doit se faire sous la surveillance générale d'un endocrino-pédiatre, d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant une expertise dans le traitement de la puberté précoce centrale.

Enfants de plus de 20 kg de poids corporel : une injection intramusculaire de DECAPEPTYL LP 11,25 mg administrée tous les 3 mois.

Le traitement doit être arrêté vers l'âge physiologique de la puberté chez les garçons et les filles et il est recommandé de ne pas poursuivre le traitement chez les filles ayant un âge osseux supérieur à 12-13 ans. Chez les garçons, il existe peu de données disponibles concernant l'âge osseux optimal pour arrêter le traitement. Toutefois, il est recommandé d'arrêter le traitement chez les garçons ayant un âge osseux de 13-14 ans.

DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg ne doit pas être injecté par voie intravasculaire. L'administration sous-cutanée n'a pas été étudiée chez l'enfant.

Méthode d'administration

Voir la section « Posologie » ci-dessus.

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

N.B. Il est important que l'injection de la forme à libération prolongée soit pratiquée rigoureusement selon les instructions de la notice. Toute injection défectueuse conduisant à la perte d'une quantité de la suspension supérieure à celle qui reste normalement dans le dispositif utilisé pour l'injection, doit être signalée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.8).

Grossesse et allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez l'adulte, l'utilisation des agonistes de la GnRH peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse augmentant le risque d'ostéoporose. Chez l'homme, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association à l'agoniste de la GnRH peut réduire la perte minérale osseuse. Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose additionnels (par exemple : alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les antiépileptiques ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).

Rarement, le traitement par les analogues de la GnRH peut révéler la présence jusque-là inconnue d'un adénome hypophysaire gonadotrope. Ces patients peuvent présenter une apoplexie pituitaire se caractérisant par l'apparition d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.

Il y a un risque accru de survenue d'une dépression (potentiellement sévère) chez les patients traités par les agonistes de la GnRH, comme la triptoréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de manière appropriée si des symptômes apparaissent.

Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.

Des convulsions ont été rapportées avec les analogues de la GnRH, en particulier chez les femmes et les enfants. Certains de ces patients présentaient des facteurs de risque de convulsions (tels que des antécédents d'épilepsie, des tumeurs intracrâniennes ou un traitement concomitant avec des médicaments connus pour présenter un risque de crises convulsives). Des convulsions ont également été rapportées chez des patients ne présentant pas de tels facteurs de risque.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

La prudence est requise chez les patients traités par des anticoagulants en raison du risque potentiel d'hématome au site d'injection intramusculaire.

Chez l'homme

Au début du traitement, la triptoréline comme les autres agonistes de la GnRH provoque une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Cela peut conduire à des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate lors des premières semaines de traitement.

Lors de la phase initiale du traitement, l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté devra être considérée afin de neutraliser l'augmentation initiale du taux sérique de testostérone

et l'aggravation des symptômes cliniques.

Chez un nombre réduit de patients peuvent survenir une exacerbation de la tumeur avec une aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate et une augmentation temporaire des douleurs liées au cancer (douleurs métastatiques), qui peuvent être traitées symptomatiquement.

Comme avec les autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et dans les cas extrêmes une orchidectomie d'urgence envisagée (castration chirurgicale). Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales, à haut risque de compression médullaire, et/ou d'obstruction des voies urinaires. Pour la même raison la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée.

Après castration chirurgicale, la triptoréline ne provoque pas de diminution supplémentaire des taux de testostérone.

L'inhibition prolongée de la sécrétion androgénique qu'elle soit induite par orchidectomie bilatérale ou par administration d'analogue de la GnRH est associée à un risque élevé de perte osseuse et peut conduire à une ostéoporose et à un risque accru de fracture osseuse.

Le traitement par suppression androgénique peut entrainer un allongement de l'intervalle QT. Chez les patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris le risque de torsades de pointe, avant l'initiation d'un traitement par DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg.

De plus, des données épidémiologiques ont mis en évidence que ces patients pouvaient être sujets à des changements métaboliques (par exemple une intolérance au glucose, une stéatose hépatique), ou un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique. Toutefois, les données prospectives ne confirment pas le lien entre le traitement par analogue de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire. Les patients qui ont un risque élevé de maladies cardiovasculaires ou métaboliques doivent faire l'objet d'une évaluation attentive avant d'instaurer le traitement et d'un suivi adapté pendant le traitement inhibant la sécrétion androgénique.

Du fait de la suppression androgénique, le traitement par les analogues de la GnRH peut augmenter le risque d'anémie. Ce risque doit être évalué chez les patients traités et pris en charge de façon appropriée.

L'administration de triptoréline aux doses thérapeutiques conduit à une suppression du système gonadotrope hypophysaire. Un retour à la normale est généralement obtenu après l'interruption du traitement. Des tests diagnostiques de la fonction gonadotrope hypophysaire conduits durant le traitement et après l'interruption de la thérapie avec un analogue de la GnRH peuvent donc être erronés.

Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée.

L'efficacité du traitement peut être vérifiée en dosant la testostéronémie et l'antigène prostatique spécifique (PSA).

Chez la femme

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg. L'utilisation des agonistes de la GnRH est susceptible de provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Cette réduction est d'environ 1% par mois, au cours d'un traitement de 6 mois. Une réduction de 10% de la densité minérale osseuse est corrélée à une multiplication du risque de fracture par 2 à 3.

Aucune donnée spécifique n'est disponible chez les patientes qui ont déjà une ostéoporose ou qui ont des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : alcoolisme chronique, tabagisme, traitements à long terme avec des médicaments qui réduisent la densité minérale osseuse, comme par exemple les antiépileptiques ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition liée par exemple à une anorexie mentale). Comme la réduction de la densité minérale osseuse est susceptible d'être plus néfaste chez ces patientes, l'instauration d'un traitement par la triptoréline devra être soigneusement évaluée au cas par cas en s'assurant que le bénéfice attendu est supérieur au risque. Des mesures supplémentaires visant à limiter la perte de densité minérale osseuse pourront être envisagées.

- Endométriose

Les agonistes de la GnRH ne sont pas recommandés chez les patientes âgées de moins de 18 ans. Une attention particulière doit être accordée aux adolescentes et aux jeunes femmes (en particulier de moins de 16 ans) qui n'ont peut-être pas atteint leur densité osseuse maximale.

Chez les patientes avec une endométriose traitée par les analogues de la GnRH, il a été montré que l'ajout d'une ABT (comportant un ?strogène et un progestatif) réduisait la perte de densité minérale osseuse et les symptômes vasomoteurs (voir rubrique 4.2).

L'administration de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg entraîne une aménorrhée hypogonadotrophique constante.

La survenue de métrorragies au cours du traitement en dehors du premier mois est anormale, elle doit conduire à la vérification du taux d'?stradiol plasmatique et s'il est inférieur à 50 pg/ml, il faut rechercher d'éventuelles lésions organiques associées.

La patiente devra être informée qu'elle doit consulter son médecin en cas de persistance des règles.

Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend et l'ovulation survient environ 5 mois après la dernière injection.

Une méthode de contraception non-hormonale devra être utilisée tout au long du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière injection.

Population pédiatrique

- Puberté précoce centrale

Chez les filles, il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de triptoréline.

Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques.

Les pseudo-pubertés précoces (hyperplasie ou tumeur des glandes surrénales ou des gonades) et les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines (testotoxicose, hyperplasie familiale des cellules de Leydig) devront être exclues.

Chez les filles, à l'initiation du traitement, la stimulation ovarienne initiale suivie par la diminution des taux d'?strogènes induite par le traitement, peuvent conduire, au cours du premier mois, à des saignements vaginaux d'intensité légère ou modérée.

A l'arrêt du traitement, le développement pubertaire reprend.

Les données relatives à la fertilité des patientes traitées par les analogues de la GnRH pendant l'enfance sont encore limitées. Chez la plupart des filles, des règles régulières commencent environ 1 an après la fin du traitement.

Le traitement par les agonistes de la GnRH peut entraîner une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Toutefois, après l'arrêt du traitement, le bilan ultérieur de la masse osseuse est préservé et le pic de croissance de la masse osseuse à la fin de la puberté ne semble pas être affecté par le traitement.

Une épiphysiolyse de la hanche peut se produire après l'arrêt du traitement. Il se pourrait que ce soit consécutif à l'affaiblissement du cartilage de conjugaison en raison des faibles concentrations en ?strogène pendant le traitement et à l'augmentation de la vitesse de croissance qui se produit après l'arrêt du traitement et qui faciliterait le déplacement des épiphyses.

Une hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumor cerebri) a été signalée chez des patients pédiatriques recevant de la triptoréline. Les patients doivent être avertis des signes et des symptômes d'hypertension intracrânienne idiopathique, notamment des céphalées sévères ou récurrentes, des troubles de la vision et des acouphènes. En cas d'hypertension intracrânienne idiopathique, l'arrêt de la triptoréline doit être envisagé.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En cas d'association de la triptoréline avec des médicaments qui modifient la sécrétion pituitaire des gonadotrophines, des précautions particulières doivent être prises et il est recommandé de réaliser un suivi attentif avec des dosages hormonaux.

Etant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de triptoréline et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou à de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc doit être évaluée avec attention (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg.

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse car l'utilisation des agonistes de la GnRH est associée à un risque théorique d'avortement ou d'anomalie f?tale. Avant traitement les patientes en âge de procréer doivent être examinées attentivement pour vérifier l'absence de grossesse. Des méthodes de contraception non hormonale devront être utilisées jusqu'au retour des règles.

Allaitement

La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques suggérant un lien de causalité entre la triptoréline, et toute anomalie ultérieure du développement des ovocytes ou de la grossesse ou de l'issue de la grossesse.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.

Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines peut être altérée en cas de survenue de sensations vertigineuses, d'une somnolence et de troubles de la vision, qui sont des effets indésirables possibles du traitement ou qui peuvent résulter de la pathologie traitée.

4.8. Effets indésirables

Tolérance générale chez l'homme (voir rubrique 4.4)

Etant donné que les patients souffrant de cancer de la prostate hormono-dépendant, localement avancé ou métastatique sont généralement âgés et ont d'autres maladies fréquemment observées dans cette population âgée, des effets indésirables ont été rapportés chez plus de 90% des patients inclus dans les essais cliniques et le lien de causalité est souvent difficile à évaluer.

Comme il a été observé avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables les plus communément observés lors du traitement avec la triptoréline étaient dus à ses effets pharmacologiques attendus. Ces effets incluaient des bouffées de chaleur et une diminution de la libido.

A l'exception des réactions immuno-allergiques (rares) et des réactions au site d'injection (<5%), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux changements de la testostéronémie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100, < 1/10) ; peu fréquent (?1/1 000, <1/100), rare (?1/10 000, <1/1 000). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fr indé
Infections et infestations				Rhinopharyngite	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	Thrombocytose		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique	Choc anap
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie Diabète Goutte Hyperlipidémie Appétit augmenté		

Classes de systèmes d'organes	Trèsfréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fr indé
Affections psychiatriques	Diminution de la libido	Dépression* Perte de la libido Changements d'humeur*	Insomnie Irritabilité	État confusionnel Baisse de l'activité Humeur euphorique	Anxié
Affections du système nerveux	Paresthésie du membre inférieur	Sensation vertigineuse Céphalée	Paresthésie	Atteinte de la mémoire	
Affections oculaires			Défauts visuels	Sensation anormale dans l'?il Perturbation visuelle	
Affections endocriniennes					Apop hypo
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Vertige		
Affections cardiaques			Palpitations		Allon l'inter (voir 4.4 e
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Hypertension		Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Epistaxis	Orthopnée	
Affections gastro-intestinales		Bouche sèche Nausées	Douleur abdominale Constipation Diarrhée Vomissement	Distension abdominale Dysgueusie Flatulence	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose		Acné Alopécie Erythème Prurit Rash Urticaire	Eruption bulleuse Purpura	?dèm angio

Classes de systèmes d'organes	Trèsfréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fr indé
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale	Douleur musculo-squelettique Extrémités douloureuses	Arthralgie Douleur osseuse Crampe musculaire Faiblesse musculaire Myalgie	Raideur articulaire Tuméfaction articulaire Raideur musculo-squelettique Ostéoarthrite	
Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie Rétention urinaire		Incon urina
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)	Douleur pelvienne	Gynécomastie Douleur mammaire Atrophie testiculaire Douleur testiculaire		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur) ?dème	Léthargie ?dèmes périphériques Douleur Frissons Somnolence	Douleur thoracique Dystasie Syndrome pseudo-grippal Fièvre	Mala
Investigations		Poids augmenté	Alanine amino-transférase augmentée Aspartate amino-transférase augmentée Créatininémie augmentée Pression artérielle augmentée Urémie augmentée Gamma-glutamyl-transférase augmentée Poids abaissé	Phosphatase alcaline augmentée	

*Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

**Rapporté après l'administration initiale chez des patients avec un adénome hypophysaire.

La triptoréline provoque une augmentation transitoire des taux circulants de testostérone durant la première semaine après la première injection de la formulation à libération prolongée. A la suite de l'augmentation initiale des taux circulants de testostérone, un faible pourcentage de patients (? 5%) peut présenter une aggravation temporaire des signes et des symptômes de leur cancer de la prostate (exacerbation de la tumeur), se manifestant généralement par une augmentation des symptômes urinaires (< 2%) et des douleurs métastatiques (5%), qui peuvent être traitées de façon symptomatique. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement après 1 à 2 semaines.

Des cas isolés d'exacerbation des symptômes liés à la maladie tels qu'une obstruction de l'urètre ou une compression médullaire par des métastases peuvent survenir. C'est pourquoi les patients avec des lésions métastatiques vertébrales et/ou avec une obstruction de l'appareil urinaire doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant les premières semaines de traitement (voir rubrique 4.4).

L'utilisation des analogues de la GnRH de synthèse dans le traitement du cancer de la prostate peut être associée à une perte osseuse qui peut conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture.

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

Les patients traités au long cours par analogue de la GnRH en association avec la radiothérapie peuvent avoir plus d'effets secondaires en particulier gastro-intestinaux liés à la radiothérapie.

Tolérance générale chez la femme (voir rubrique 4.4)

Les effets indésirables les plus fréquents (? 10% des patientes) sont la conséquence de la baisse du taux d'?strogènes. Il s'agit de céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, douleur abdominale, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, bouffées de chaleur et asthénie.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés et sont considérés comme étant au moins possiblement liés au traitement par la triptoréline. La plupart de ces effets sont connus comme étant liés à une castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100, < 1/10), peu fréquent (?1/1 000, <1/100). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Appétit diminué Rétention liquidienne	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil (incluant insomnie) Trouble de l'humeur Diminution de la libido	Dépression* Nervosité	Labilité affective Anxiété Dépression** Désorientation	Etat confusionnel
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse	Dysgueusie Hypo-esthésie Syncope Atteinte de la mémoire Perturbation de l'attention Paresthésie Tremblement	Convulsions****
Affections oculaires			Sécheresse oculaire Défauts visuels	Perturbation visuelle
Affections endocriniennes				Apoplexie hypophysaire***
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige	
Affections cardiaques			Palpitations	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Epistaxis	
Affections gastro-intestinales		Nausée Gêne abdominale Douleur abdominale	Distension abdominale Bouche sèche Flatulence Ulcération buccale Vomissement	Diarrhée

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné Hyperhidrose Séborrhée		Alopécie Sécheresse cutanée Hirsutisme Onychoclasie Prurit Rash	?dème angioneurotique Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie Spasme musculaire Douleur dans les membres	Dorsalgie Myalgie	Faiblesse musculaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Affection mammaire Dyspareunie Saignement génital (incluant saignement vaginal, hémorragie de privation) Hypertrophie ovarienne Syndrome d'hyperstimulation ovarienne Douleur pelvienne Sécheresse vulvo-vaginale	Douleur mammaire	Saignement pendant les rapports sexuels Cystocèle Trouble menstruel (incluant dysménorrhée, métrorragie et ménorragie) Kyste de l'ovaire Pertes vaginales	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (incluant douleur, gonflement, érythème et inflammation) ?dèmes périphériques		Fièvre Malaise

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Investigations		Poids augmenté	Poids abaissé	Phosphatase alcaline sanguine augmentée Pression artérielle augmentée

* traitement de longue durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

** traitement de courte durée. Cette fréquence est basée sur la fréquence observée dans la classe pour tous les agonistes de la GnRH.

***Rapporté après l'administration initiale chez des patients avec un adénome hypophysaire.

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

Une exacerbation des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée), peut être observée très fréquemment (? 10%) lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique d'?stradiol et disparaît en une à deux semaines.

La survenue d'hémorragies génitales incluant des métrorragies et des ménorragies peut être observée dans le mois suivant la première injection.

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose.

Tolérance générale chez l'enfant (voir rubrique 4.4)

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».

Des saignements vaginaux peuvent survenir dans le mois qui suit la première injection.

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Obésité	
Affections psychiatriques			Humeur modifiée	Labilité émotionnelle Dépression Nervosité

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		Céphalée		Hypertension intracrânienne idiopathique (pseudotumor cerebri) (voir rubrique 4.4) Convulsions*
Affections oculaires			Défauts visuels	Perturbation visuelle
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis	
Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale	Vomissement Constipation Nausées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Acné	Prurit Rash Urticaire	?dème angioneurotique
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Cervicalgie	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Saignements génitaux (incluant hémorragie vaginale, spotting) Hémorragie de privation Hémorragie utérine Pertes vaginales		Douleur mammaire	

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection (incluant douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, inflammation au site d'injection)	Malaise	
Investigations		Poids augmenté		Prolactinémie augmentée Pression artérielle augmentée

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

Tolérance à long terme dans la population pédiatrique :

L'essai clinique à long terme 2-54-52014-159 (NCT00909844) a inclus 35 patients, âgés de 4 à 10,4 ans, qui ont reçu jusqu'à 4 ans de traitement par DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg. Plus de la moitié des patients (20 patients : 57,1 %) ont signalé au moins un événement indésirable au cours de l'étude, dont les plus fréquents étaient des douleurs abdominales (17,1 %), des douleurs au site d'injection (11,4 %), des céphalées et des bouffées de chaleur (8,6 % chacun). Dans l'ensemble, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les autres études sur la puberté précoce centrale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, celui-ci devra être traité de façon symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANALOGUE DE L'HORMONE ENTRAINANT LA LIBERATION DE GONADOTROPHINES, code ATC : L02AE04.

Mécanisme d'action

La triptoréline est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines).

Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré, qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent, les fonctions testiculaire et ovarienne.

L'administration de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg peut entraîner une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH, ce qui a pour corollaire une augmentation initiale (flare-up) des taux de testostérone chez l'homme et du taux d'?stradiol chez la femme. La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH conduisant la diminution des taux de testostérone et d'?stradiol qui deviennent équivalents à ceux observés après la castration dans un délai d'environ 20 jours après l'injection et pendant toute la période de libération du principe actif.

Efficacité et sécurité clinique

Cancer de la prostate

Une étude clinique de phase III, ouverte, non contrôlée, multicentrique, portant sur 126 patients atteints d'un cancer de la prostate avancé a été conduite sur 6 mois, afin d'évaluer l'efficacité de l'administration de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg sous forme d'injection sous-cutanée (une administration tous les 3 mois). Après quatre semaines, 97,6% des patients étaient castrés (taux de testostérone <50 ng/dL) (IC à 95% : [93,2% ; 99,5%]) et la castration a été maintenue jusqu'à M6 chez 96,6% des patients (IC à 95% : [91,6 ; 99,1]) (co-critères principaux). La probabilité pour un patient d'être castré au cours du premier mois de traitement et de rester castré à chaque analyse jusqu'à 6 mois était de 96% (IC 95% [0,92, 0,99]) (critère secondaire) (voir Figure 1).

Figure 1 : Courbe Kaplan-Meier sur la probabilité d'atteindre et de maintenir une testostéronémie <50 ng/dL de J29 à J183 après administration sous-cutanée

Au cours du traitement par la triptoréline, le taux médian de PSA a diminué de 64,2% à M1 et de 96,0% à M6 (critère secondaire). Les taux médians de PSA sont restés dans la fourchette normale (0 à 4 ng/ml) de M2 à la fin de l'étude.

Chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé, plusieurs études cliniques, randomisées, à long terme, ont démontré le bénéfice d'une privation androgénique associée à la radiothérapie (RT) en comparaison à la RT seule (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

Une étude clinique randomisée de phase III, (EORTC 22961) portant sur 970 patients avec un cancer de la prostate localement avancé (principalement T2c-T4, avec des patients T1c à T2b avec un envahissement ganglionnaire régional) a recherché si une radiothérapie associée à une privation androgénique courte (6 mois, n=483) était non-inférieure à une radiothérapie associée à une privation androgénique longue (3 ans, n=487). L'agoniste de la GnRH était la triptoréline (62,2%) ou d'autres agonistes (37,8%), et l'essai n'était pas stratifié sur le type d'agoniste.

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0% et 15,2%, respectivement dans les groupes "traitement hormonal court" et "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71%=1,79 ; IC à 95,71%=[1,09 ; 1,85] ; p=0,65 pour la non infériorité et p=0,0082 pour le test post-hoc de différence entre les groupes de traitement).

La mortalité à 5 ans spécifiquement liée à la prostate était 4,78% et 3,2% respectivement dans les groupes "traitement hormonal court" et "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,71 (IC 95% [1,14 à 2,57] ; p=0,002). La qualité de vie, évaluée avec l'échelle QLQ-C30, n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p=0,37).

L'analyse post hoc dans le sous-groupe triptoréline va dans le même sens de l'avantage du traitement long par rapport au traitement court sur la mortalité globale (risque relatif de 1,28 ; IC à 95,71%=[0,89 ; 1,84] ; p=0,38 et p=0,08 respectivement pour les tests post-hoc de non infériorité et de différence entre les groupes de traitement).

L'indication du cancer de la prostate localisé à haut risque est basée sur des études publiées sur l'association de la radiothérapie et des analogues de la GnRH. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 et D'Amico et al., JAMA, 2008). Elles ont toutes démontré un avantage de l'association des analogues de la GnRH avec la radiothérapie. Dans les études publiées, il n'était pas possible de clairement différentier les populations respectives des indications du cancer de la prostate localement avancé et du cancer de la prostate localisé à haut risque.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont démontré le bénéfice de l'ajout des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratérone ou des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes comme l'enzalutamide, au traitement par un analogue de la GnRH, comme la triptoréline.

Endométriose

Chez la femme, l'administration prolongée de triptoréline entraîne la suppression de la sécrétion d'?stradiol et ainsi une mise au repos du tissu endométriosique.

Population pédiatrique ? puberté précoce centrale

L'inhibition de l'hyperactivité gonadotrope hypophysaire se manifeste, dans les deux sexes, par la suppression de la sécrétion d'?stradiol ou de testostérone, par l'abaissement du pic de LH et par une amélioration du rapport âge statural/âge osseux.

La stimulation gonadique initiale peut être responsable de légères hémorragies génitales nécessitant le recours à un traitement par l'acétate de médroxyprogestérone ou de cyprotérone.

Dans l'essai clinique à long terme 2-54-52014-159 (NCT00909844), 34 filles et 1 garçon, atteints de puberté précoce centrale (PPC) ont été traités par 11,25 mg de pamoate de triptoréline tous les 3 mois pendant une période pouvant aller jusqu'à 4 ans. Le traitement prenait fin lorsque l'investigateur décidait que le patient avait terminé son traitement, c'est-à-dire vers 11 ans chez les filles et 13 ans chez les garçons (généralement après 1 à 3 ans de traitement). A cette étape, une stabilisation ou une régression du stade pubertaire mammaire de Tanner étaient maintenues chez 31/34 (91 %) des filles.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg chez des patients (homme ou femme), on observe un pic plasmatique de triptoréline environ 3 heures après l'injection. Puis après une phase de décroissance qui se poursuit pendant le premier mois, les taux de triptoréline circulants se maintiennent en plateau jusqu'à la fin du troisième mois suivant l'injection.

Chez l'homme, dans l'étude menée avec administrations sous-cutanées, le pic de concentration plasmatique de la triptoréline est rapidement atteint après l'injection (Tmax médian de 4,5 h) et la triptoréline est libérée en continu pendant la période de 91 jours. Trois mois après l'administration sous-cutanée, les concentrations résiduelles de triptoréline (Cmin) étaient de 0,063 ng/ml.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie animale n'ont pas montré de toxicité spécifique de la molécule. Les effets observés sont liés aux propriétés pharmacologiques du produit sur le système endocrinien.

La résorption de la poudre est complète en 120 jours.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Composition de la poudre :

Polymère D,L lactide-coglycolide ; mannitol ; carmellose sodique ; polysorbate 80.

Composition du solvant :

Mannitol ; eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution : à utiliser immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre type I) de 4 ml muni d'un bouchon (élastomère) de 2 ml de solvant en ampoule (verre) ; boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 3 aiguilles.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La mise en suspension de la poudre dans le solvant spécifique doit être effectuée immédiatement avant l'injection, en agitant le flacon doucement jusqu'à l'obtention d'un mélange laiteux homogène (suivre strictement les instructions d'utilisation figurant ci-après et dans la notice).

Pour usage unique seulement. Toute suspension non utilisée doit être éliminée.

La poudre doit être mise en suspension dans la solution de mannitol de 2 ml fournie.

La totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue en utilisant l'aiguille pour la reconstitution (aiguille sans système de sécurité), puis, transférée dans le flacon contenant la poudre. Le flacon doit être agité doucement pour disperser complètement la poudre jusqu'à l'obtention d'une

suspension laiteuse homogène. La suspension ainsi obtenue est ensuite aspirée dans la seringue. L'aiguille doit être changée pour permettre l'injection immédiate en utilisant :

- Une aiguille de 38 mm de long (20 G) avec un système de sécurité pour une injection intramusculaire dans le muscle glutéal (ou muscle fessier) (hommes, femmes et enfants)

- Une aiguille de 25 mm de long (20 G) avec un système de sécurité pour une injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse (uniquement chez l'homme)

La suspension doit être éliminée si elle n'est pas administrée immédiatement après la reconstitution. Voir aussi la rubrique 6.3.

Les aiguilles utilisées pour l'injection doivent être jetées dans un récipient destiné à recevoir des déchets biologiques perforants.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

IPSEN PHARMA

65 QUAI GEORGES GORSE

92100 BOULOGNE-BILLANCOURT

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

- 34009 341 256 5 2 : Poudre en flacon (verre) de 4 ml avec bouchon (élastomère) et capsule (aluminium) et 2 ml de solvant en ampoule (verre) ; boîte de 1 flacon et 1 ampoule, 1 seringue et 3 aiguilles.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I