

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} juillet 2015

GONAPEPTYL 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues préremplies B/1 (CIP : 34009 358 446 7 5)

Laboratoire FERRING

DCI	triptoréline
Code ATC (2013)	L02AE04 (analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« ▪ Hommes: Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.</p> <p>▪ Femmes:</p> <ul style="list-style-type: none">Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques.Endométriose symptomatique confirmée par une laparoscopie, pour laquelle une suppression de l'hormonogenèse ovarienne est indiquée dans la mesure où un traitement chirurgical n'est pas indiqué en première intention. <p>▪ Enfants: Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 9 ans pour les filles, avant 10 ans pour les garçons). »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 14 décembre 2001 (procédure de reconnaissance mutuelle) Rectificatifs le 28 janvier 2011 et le 2 août 2013 (cf annexe)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classement ATC (2013)	L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 : Thérapeutique endocrine L02A : Hormones et apparenté L02AE : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines L02AE04 : Triptoréline

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 17/08/2010 (JO du 01/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 28 avril 2010, la Commission a considéré que le SMR de GONAPEPTYL était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ▪ Hommes:

Traitements du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.

▪ Femmes:

Réduction préopératoire de la taille du fibrome pour diminuer les hémorragies et la douleur en cas de fibromes utérins symptomatiques.

Endométriose symptomatique confirmée par une laparoscopie, pour laquelle une suppression de l'hormonogenèse ovarienne est indiquée dans la mesure où un traitement chirurgical n'est pas indiqué en première intention.

▪ Enfants:

Traitements de la puberté précoce centrale avérée (avant 9 ans pour les filles, avant 10 ans pour les garçons). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude d'efficacité publiée¹ concernant une spécialité à base de triptoréline 3,75 mg, utilisée en traitement préopératoire avant résection hystéroskopique de fibromes.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/04/2009 au 30/09/2014).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « Posologie et mode d'administration », « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » (cf annexe). Ces modifications concernent notamment le risque de réduction de la densité osseuse, de dépression incidente, de modifications métaboliques (comme l'intolérance au glucose) et d'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire pouvant survenir chez les hommes traités par suppression androgénique.
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2014), GONAPEPTYL n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer de la prostate, les fibromes utérins, l'endométriose, la puberté précoce centrale avérée et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5,6,7,8}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28 avril 2010, la place de GONAPEPTYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Muzii L, Boni T, Bellati F et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized multicenter study. *Fertility and Sterility* 2010; 94 (4): 1496-9

² Salomon L., Azria D., Bastide C., et al. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. *Prog Urol*. 2010 ; 20 :S217-S252.

³ Salomona L., Bastide C., Beuzeboc P., et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. *Prog Urol*, 2013 ; 23 : S69-S101.

⁴ NCCN guidelines – Prostate cancer – Version 1.2015.

⁵ CNGOF- Recommandations pour la pratique clinique-Actualisation de la prise en charge des myomes-Décembre 2011.

⁶ Management of women with endometriosis-Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology- Septembre 2013.

⁷ CNGOF- Recommandations pour la pratique clinique-Endométriose (Prise en charge)-2006

⁸ Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009; 123, e752 -62 (doi: 10.1542/peds.2008-1783)

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28 avril 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique

- Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- GONAPEPTYL 3,75 mg est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses (dont les autres analogues de la GnRH).
- Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

5.1.2 Réduction préopératoire de la taille du fibrome

- Les myomes utérins sont une pathologie fréquente, responsable de ménométrorragie, de douleurs pelviennes.
- GONAPEPTYL 3,75 mg est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Cette spécialité est un traitement de recours.

5.1.3 Endométriose

- L'endométriose peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- GONAPEPTYL 3,75 mg est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

5.1.4 Traitement de la puberté précoce centrale avérée

- Cette affection peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- GONAPEPTYL 3,75 mg est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GONAPEPTYL 3,75 mg reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Gonapeptyl 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies
Depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence, les sections suivantes du RCP ont été modifiées (les modifications apparaissent en **surligné) :**

RCP daté du 05/10/2009	RCP daté du 02/08/2013																
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Ce produit doit être utilisé sous la stricte surveillance d'un spécialiste, disposant des moyens appropriés pour une surveillance régulière de la réponse.</p> <p>Il est important que la forme à libération prolongée soit injectée en respectant strictement les instructions figurant dans la rubrique 6.6.</p> <p>Après la reconstitution, la suspension doit être injectée immédiatement.</p> <p>Posologie et mode d'administration</p> <p>Administrer la dose contenue dans une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline, tous les 28 jours, soit par voie sous-cutanée (p. ex. dans la peau de l'abdomen, de la fesse ou de la cuisse), soit par voie intramusculaire profonde.</p> <p>Changer de site d'injection à chaque nouvelle injection.</p> <p><i>Hommes :</i></p> <p>Toutes les quatre semaines, injecter le contenu d'une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline. Pour supprimer en permanence les taux de testostérone, il est important de respecter le rythme d'administration d'une fois toutes les 4 semaines.</p> <p><i>Femmes :</i></p> <p>Fibromes utérins et endométriose :</p> <p>Toutes les quatre semaines, injecter le contenu d'une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline. Le traitement doit débuter dans les 5 premiers jours du cycle.</p> <p><i>Enfants :</i></p> <p>En début de traitement, la posologie doit être déterminée en fonction du poids ; une injection de triptoréline aux jours 0, 14 et 28, puis une injection toutes les 4 semaines. En cas d'effet insuffisant, les injections peuvent être répétées toutes les trois semaines.</p> <p>La posologie sera fonction du poids corporel ; voir tableau ci-dessous :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Poids corporel</th><th style="text-align: center;">Posologie</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">< 20 kg</td><td style="text-align: center;">1.875 mg (demi-dose)</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">20 – 30 kg</td><td style="text-align: center;">2.5 mg (2/3 dose)</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">> 30 kg</td><td style="text-align: center;">3.75 mg (dose complète)</td></tr> </tbody> </table> <p>Populations particulières de patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Il est inutile d'ajuster la dose chez le sujet âgé. - D'après les données actuelles, il n'est pas nécessaire de réduire la dose ou d'espacer les injections chez les patients atteints d'insuffisance rénale. <p>Durée d'administration</p>	Poids corporel	Posologie	< 20 kg	1.875 mg (demi-dose)	20 – 30 kg	2.5 mg (2/3 dose)	> 30 kg	3.75 mg (dose complète)	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Ce produit doit être utilisé sous la stricte surveillance d'un spécialiste, disposant des moyens appropriés pour une surveillance régulière de la réponse.</p> <p>Le traitement des enfants par la triptoréline doit être réalisé sous la responsabilité d'un pédiatre endocrinologue ou d'un pédiatre ou d'un endocrinologue ayant l'expérience du traitement de la puberté précoce centrale.</p> <p>Il est important que la forme à libération prolongée soit injectée en respectant strictement les instructions figurant dans la rubrique 6.6.</p> <p>Après la reconstitution, la suspension doit être injectée immédiatement.</p> <p>Posologie et mode d'administration</p> <p>Administrer la dose contenue dans une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline, tous les 28 jours, soit par voie sous-cutanée (p. ex. dans la peau de l'abdomen, de la fesse ou de la cuisse), soit par voie intramusculaire profonde.</p> <p>Changer de site d'injection à chaque nouvelle injection.</p> <p><i>Hommes :</i></p> <p>Toutes les quatre semaines, injecter le contenu d'une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline. Pour supprimer en permanence les taux de testostérone, il est important de respecter le rythme d'administration d'une fois toutes les 4 semaines.</p> <p><i>Femmes :</i></p> <p>· Fibromes utérins et endométriose:</p> <p>Toutes les quatre semaines, injecter le contenu d'une seringue, soit l'équivalent de 3,75 mg de triptoréline. Le traitement doit débuter dans les 5 premiers jours du cycle.</p> <p><i>Enfants :</i></p> <p>En début de traitement, la posologie doit être déterminée en fonction du poids; une injection de triptoréline aux jours 0, 14 et 28, puis une injection toutes les 4 semaines. En cas d'effet insuffisant, les injections peuvent être répétées toutes les trois semaines.</p> <p>La posologie sera fonction du poids corporel; voir tableau ci-dessous:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Poids corporel</th><th style="text-align: center;">Posologie</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">< 20 kg</td><td style="text-align: center;">1,875 mg (demi-dose)</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">20 - 30 kg</td><td style="text-align: center;">2,5 mg (2/3 dose)</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">> 30 kg</td><td style="text-align: center;">3,75 mg (dose complète)</td></tr> </tbody> </table> <p>Populations particulières de patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Il est inutile d'ajuster la dose chez le sujet âgé. · D'après les données actuelles, il n'est pas nécessaire de réduire la dose ou d'espacer les injections chez les patients atteints d'insuffisance rénale. <p>Durée d'administration</p>	Poids corporel	Posologie	< 20 kg	1,875 mg (demi-dose)	20 - 30 kg	2,5 mg (2/3 dose)	> 30 kg	3,75 mg (dose complète)
Poids corporel	Posologie																
< 20 kg	1.875 mg (demi-dose)																
20 – 30 kg	2.5 mg (2/3 dose)																
> 30 kg	3.75 mg (dose complète)																
Poids corporel	Posologie																
< 20 kg	1,875 mg (demi-dose)																
20 - 30 kg	2,5 mg (2/3 dose)																
> 30 kg	3,75 mg (dose complète)																

<p><u>Cancer de la prostate :</u> Gonapeptyl® est habituellement administré en traitement au long cours.</p> <p><u>Fibromes utérins et endométriose :</u> La durée du traitement dépend du degré de gravité initial de l'endométriose et de l'évolution de ses manifestations cliniques (fonctionnelles et anatomiques) et de l'évolution du volume des fibromes utérins, déterminée par échographie pendant le traitement. Normalement, le résultat optimal est obtenu après 3 ou 4 injections. En raison de ses effets potentiels sur la densité osseuse, la durée du traitement ne devra pas dépasser 6 mois (voir 4.4).</p> <p><u>Puberté précoce centrale (PPC) :</u> Le traitement doit être interrompu dès qu'une maturation osseuse correspondant à l'âge de plus de 12 ans chez les filles et de plus de 13 ans chez les garçons est obtenue.</p>	<p><u>Cancer de la prostate:</u> GONAPEPTYL est habituellement administré en traitement au long cours.</p> <p><u>Fibromes utérins et endométriose:</u> La durée du traitement dépend du degré de gravité initial de l'endométriose et de l'évolution de ses manifestations cliniques (fonctionnelles et anatomiques) et de l'évolution du volume des fibromes utérins, déterminée par échographie pendant le traitement. Normalement, le résultat optimal est obtenu après 3 ou 4 injections. En raison de ses effets potentiels sur la densité osseuse, la durée du traitement ne devra pas dépasser 6 mois (voir 4.4).</p> <p><u>Puberté précoce centrale (PPC):</u> Le traitement doit être interrompu dès qu'une maturation osseuse correspondant à l'âge de plus de 12 ans chez les filles et de plus de 13 ans chez les garçons est obtenue.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Générales :</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hypersensibilité à la triptoréline ou à l'un des excipients du produit. · Hypersensibilité à l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à ses analogues. <p>Chez l'homme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cancer prostatique non hormono-dépendant, - Comme seul traitement du cancer de la prostate chez des patients présentant une compression médullaire ou des signes de métastases vertébrales (voir aussi chapitre 4.4) - Après orchidectomie (en cas de castration chirurgicale, Gonapeptyl® n'induit aucune réduction supplémentaire de la concentration sérique en testostérone). <p>Chez la femme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Ostéoporose symptomatique - Allaitement <p>Chez l'enfant :</p> <p>Tumeurs cérébrales évolutives</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Générales:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Hypersensibilité à la triptoréline ou à l'un des excipients du produit. · Hypersensibilité à l'hormone naturelle de libération des gonadotrophines (GnRH) ou à ses analogues. <p>Chez la femme:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Grossesse. · Allaitement.
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Général :</p> <p>L'administration d'agoniste de la GnRH peut entraîner une réduction de la densité osseuse. Chez les hommes des données préliminaires suggèrent que l'administration de biphosphonates, en association avec l'agoniste de la GnRH peut réduire cette perte de densité osseuse.</p> <p>Une surveillance particulière s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque d'ostéoporose supplémentaires tels que les sujets alcooliques chroniques, les fumeurs, un traitement au long cours par des médicaments réduisant la densité osseuse (anticonvulsifs ou corticoïdes), les antécédents familiaux d'ostéoporose, une malnutrition.</p> <p>Rarement, le traitement par les agonistes de la GnRH a mis en évidence un adénome hypophysaire gonadotrope non diagnostiqué au préalable. Dans ce cas, l'apoplexie hypophysaire peut se manifester sous forme de céphalées brutales, de vomissements, de troubles visuels, et d'une ophtalmopélégie.</p>

	<p>Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (qui peut être sévère) chez les patients traités par agonistes de la GnRH, tels que la triptoréline. Les patients doivent être informés en conséquence et traités de façon appropriée si des symptômes apparaissent. Des cas de changements d'humeur ont été rapportés. Les patients souffrant de dépression connue devront être attentivement surveillés pendant le traitement.</p> <p><u>Hommes :</u></p> <p>Chez quelques patients, l'augmentation initiale transitoire de la testostérone a été associée à une aggravation transitoire des symptômes de la maladie (voir 4.8). Il doit être conseillé au patient de consulter un médecin si l'un de ces symptômes s'aggrave. Pour cette raison, l'emploi de Gonapeptyl® doit être évalué avec soin chez les patients présentant des signes prémonitoires de compression médullaire et la surveillance médicale doit être encore plus étroite dans les premières semaines du traitement, surtout chez les patients présentant une obstruction des voies urinaires dues à des métastases et/ou chez les patients présentant des métastases vertébrales.</p> <p>Afin de prévenir l'accentuation des symptômes cliniques, l'administration supplémentaire d'un anti-androgène approprié doit être envisagée dans la phase initiale du traitement.</p> <p>Afin de contrôler l'effet thérapeutique, les taux plasmatiques de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) et de la testostérone seront surveillés régulièrement pendant le traitement. La testostéronémie ne devra pas dépasser 1 ng/ml.</p> <p><u>Femmes :</u></p> <p><u>Hommes :</u></p> <p>En début de traitement, la triptoréline, comme les autres agonistes de la GnRH, entraîne une élévation transitoire des concentrations sériques de testostérone. Des cas isolés d'aggravation transitoire des signes et symptômes du cancer de la prostate résultant de cette élévation transitoire de la testostéronémie peuvent parfois apparaître durant les premières semaines de traitement. A l'initiation du traitement, l'administration associée d'un anti-androgène approprié qui va s'opposer à l'élévation initiale de la testostéronémie et à l'exacerbation des symptômes cliniques, doit être prise en considération.</p> <p>Chez quelques patients, on peut observer une aggravation transitoire des signes et symptômes de leur cancer de la prostate (effet flare-up) et une augmentation transitoire de la douleur liée au cancer (douleur métastatique). Ceci peut être pris en charge de manière symptomatique.</p> <p>Comme avec les autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire et d'obstruction urétrale ont été observés. L'apparition d'une compression médullaire ou d'une insuffisance rénale impose l'instauration d'un traitement standard de ces complications, et dans les cas extrêmes, la réalisation en urgence d'une orchidectomie (castration chirurgicale). Les patients présentant notamment des métastases vertébrales avec risque de compression médullaire ainsi que ceux ayant une obstruction des voies urinaires devront être étroitement surveillés pendant les premières semaines de traitement.</p> <p>Après la castration chirurgicale, la triptoréline n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostéronémie.</p> <p>Une suppression androgénique au long cours obtenue soit par orchidectomie bilatérale soit par administration d'analogues de la GnRH est associée à un risque accru de diminution de densité minérale osseuse, susceptible de conduire à l'ostéoporose ainsi qu'à un risque accru de fracture osseuse.</p> <p>De plus, il ressort des données épidémiologiques que des modifications métaboliques (comme l'intolérance au glucose) ou une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire peuvent survenir chez les patients traités par suppression androgénique. Néanmoins, la corrélation entre le traitement par analogues de la GnRH et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire n'a pas été confirmée par les données prospectives. Les patients à haut risque de maladies métaboliques ou cardiovasculaires doivent être attentivement évalués avant l'instauration du traitement et étroitement surveillés pendant le traitement par suppression androgénique.</p> <p>L'administration de la triptoréline aux doses thérapeutiques a pour effet la suppression de l'activité de la fonction gonadique d'origine hypophysaire. Dès l'arrêt du traitement, le fonctionnement normal du système est habituellement restauré. Les tests de diagnostic de l'activité gonadique d'origine hypophysaire menés durant le traitement et après le traitement par les analogues de la GnRH peuvent donc être trompeurs.</p> <p>Femmes :</p>
--	--

Gonapeptyl® ne doit être prescrit qu'après un diagnostic précis (p. ex. après laparoscopie). Il convient d'exclure une grossesse avant d'initier le traitement.

GONAPEPTYL ne doit être prescrit qu'après un diagnostic précis (par exemple après laparoscopie). Il est indispensable de vérifier, avant toute prescription de triptoréline, l'absence de grossesse. Etant donné qu'il ne doit pas y avoir de menstruations pendant le traitement par GONAPEPTYL, il doit être conseillé à la patiente de consulter un médecin si des menstruations régulières persistent.

Perte de la densité osseuse :

Une durée de 6 mois de traitement par agoniste de la GnRH est susceptible de réduire la densité osseuse de 1% par mois en moyenne. Chaque réduction de 10% de la densité osseuse est liée à une augmentation du risque de fracture multiplié par un facteur de 2 à 3 environ. Pour cette raison, un traitement sans supplémentation en retour ne devra pas durer plus de 6 mois. A l'arrêt du traitement, les pertes de densité osseuse sont habituellement réversibles dans un délai de 6 à 9 mois.

D'après les données actuellement disponibles, la récupération de la perte de la densité osseuse survient après l'arrêt du traitement chez la majorité des femmes.

On ne dispose pas de données spécifiques chez les patientes ayant une ostéoporose pré-existante ou présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (sujets alcooliques chroniques, fumeurs, traitement au long cours par des médicaments entraînant une diminution de la densité osseuse (exemple : anticonvulsifs ou corticoïdes), antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition secondaire à l'anorexie mentale par exemple. Etant donné que la réduction de la densité osseuse est susceptible d'être plus néfaste chez ces patientes, il est indispensable, avant la mise en place d'un traitement par la triptoréline, de prendre en considération les particularités individuelles de chaque patiente. Le traitement par la triptoréline est à initier uniquement après avoir soigneusement apprécié le bénéfice du traitement par rapport au risque. La prise de mesures complémentaires destinées à palier les pertes de la densité osseuse doit être envisagée.

Fibromes et endométriose :

- Fibromes et endométriose :
Il ne doit pas y avoir de menstruations pendant le traitement. Toute métrorragie survenant au cours du traitement (sauf le premier mois) est anormale et doit conduire à la vérification du taux plasmatique des estrogènes. Si ce taux est inférieur à 50 pg/ml, il faut rechercher d'éventuelles lésions organiques associées. Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend ; ainsi, les règles surviennent 7 à 12 semaines après la dernière injection.

L'ovulation pouvant être déclenchée par la libération initiale de gonadotrophines, les patientes doivent suivre une contraception non hormonale le premier mois du traitement, ainsi que dans la période allant de 4 semaines après la dernière injection jusqu'à la reprise des règles – ou jusqu'à ce qu'une autre méthode contraceptive soit adoptée.

Au cours du traitement des fibromes utérins, la taille de l'utérus et celle du fibrome doivent être régulièrement déterminées, par exemple par échographie. Une réduction anormalement rapide de la taille de l'utérus par comparaison à la réduction du tissu myomateux a entraîné dans quelques rares cas une hémorragie et une infection.

Un traitement de plusieurs mois par Gonapeptyl® peut entraîner une réduction de la densité osseuse (voir rubrique 4.8). Pour cette raison, le traitement ne doit pas durer plus de 6 mois. Après l'arrêt du traitement, les pertes osseuses sont habituellement réversibles dans un délai de 6 à 9 mois.

Une prudence particulière s'impose donc chez les patientes qui présentent des facteurs de risque d'ostéoporose.

Etant donné qu'il ne doit pas y avoir de menstruations pendant le traitement par Gonapeptyl, il doit

Toute métrorragie survenant au cours du traitement (sauf le premier mois) est anormale et doit conduire à la vérification du taux plasmatique d'estrogènes. Si ce taux est inférieur à 50 pg/ml, la recherche d'éventuelles lésions organiques associées doit être effectuée. Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend ; ainsi, les règles surviennent 7 à 12 semaines après la dernière injection.

L'ovulation pouvant être déclenchée par la libération initiale de gonadotrophines, les patientes doivent suivre une contraception non hormonale le premier mois du traitement, ainsi que dans la période allant de 4 semaines après la dernière injection jusqu'à la reprise des règles – ou jusqu'à ce qu'une autre méthode contraceptive soit adoptée.

Au cours du traitement des fibromes utérins, la taille de l'utérus et celle du fibrome doivent être régulièrement déterminées, par exemple par échographie. Une réduction anormalement rapide de la taille de l'utérus par comparaison à la réduction du tissu myomateux a entraîné dans quelques rares cas une hémorragie et une infection.

Quelques cas de saignement chez des patientes présentant des fibromes sous-muqueux et traitées par un analogue de la GnRH ont été rapportés. Généralement, le saignement est survenu 6 à 10 semaines après l'instauration du traitement.

être conseillé à la patiente de consulter un médecin si des menstruations régulières persistent.

Enfants :

Il est souhaitable de débuter le traitement avant l'âge de 9 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons.

Le développement de caractères sexuels secondaires réapparaît à l'arrêt du traitement. Les données concernant la fonction de reproduction future restent limitées. Les règles apparaissent pour la majorité des jeunes filles un an en moyenne après la fin du traitement et elles sont le plus souvent régulières.

Un glissement épiphysaire fémoral peut être observé à l'arrêt du traitement par GnRH.

En théorie, les faibles concentrations d'estrogènes durant le traitement par agonistes de la GnRH affaibliraient le cartilage de croissance épiphysaire. L'augmentation de la vitesse de croissance après arrêt de traitement aboutirait donc à une diminution des contraintes mécaniques responsables du déplacement de l'épiphysé.

Il convient d'exclure les cas de puberté pseudo-précoce (tumeur ou hyperplasie gonadique ou cortico-surrénalienne) et de puberté précoce indépendante de l'hormone gonadotrope (toxicose testiculaire, hyperplasie familiale des cellules de Leydig).

Des réactions allergiques et anaphylactiques ont été décrites chez l'adulte et chez l'enfant incluant les réactions locales au site d'injection et les réactions systémiques. Leur pathogenèse n'a pas été élucidée. Ces réactions sont observées plus fréquemment chez les enfants.

Général :

La prudence s'imposera lorsque la triptoréline sera administrée en même temps que des médicaments affectant la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines et le statut hormonal du patient devra être surveillé.

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

Ne pas utiliser de médicaments contenant des estrogènes pendant le traitement par Gonapeptyl®.

Enfants :

Le traitement doit débuter avant l'âge de 9 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons.

Chez les filles, à l'initiation du traitement, la stimulation ovarienne initiale, suivie de la privation d'estrogènes induite par le traitement, peut entraîner, dans les premiers mois, des saignements vaginaux d'intensité faible à modérée.

Le développement de caractères sexuels secondaires réapparaît à l'arrêt du traitement. Les données concernant la fonction de reproduction future restent limitées. Les règles apparaissent pour la majorité des jeunes filles un an en moyenne après la fin du traitement et elles sont le plus souvent régulières.

La densité osseuse peut diminuer pendant le traitement par les analogues de la GnRH chez les enfants souffrant d'une puberté précoce centrale. Toutefois, après arrêt de traitement, la normalisation ultérieure de la masse osseuse est préservée et le pic de la masse osseuse, observé en fin d'adolescence, ne semble pas être affecté.

Un glissement épiphysaire fémoral peut être observé à l'arrêt du traitement par GnRH.

En théorie, les faibles concentrations d'estrogènes durant le traitement par agonistes de la GnRH affaibliraient le cartilage de croissance épiphysaire. L'augmentation de la vitesse de croissance après arrêt de traitement aboutirait donc à une diminution des contraintes mécaniques responsables du déplacement de l'épiphysé.

Chez les enfants présentant une tumeur cérébrale évolutive, une appréciation rigoureuse du rapport bénéfice/risque du traitement s'impose pour chaque patient.

Il convient d'exclure les cas de puberté pseudo-précoce (tumeur ou hyperplasie gonadique ou cortico-surrénalienne) et de puberté précoce indépendante de l'hormone gonadotrope (toxicose testiculaire, hyperplasie familiale des cellules de Leydig).

Des réactions allergiques et anaphylactiques ont été décrites chez l'adulte et chez l'enfant incluant les réactions locales au site d'injection et les réactions systémiques. Leur pathogenèse n'a pas été élucidée. Ces réactions sont observées plus fréquemment chez les enfants.

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

La prudence s'imposera lorsque la triptoréline sera administrée en même temps que des médicaments affectant la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines et le statut hormonal du patient devra être surveillé.

Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée. La possibilité d'interaction avec des médicaments habituellement utilisés dont les produits libérateurs d'histamine, ne peut pas être exclue.

4.6. Grossesse et allaitement

Les très rares données sur l'usage de la triptoréline pendant la grossesse n'indiquent pas

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent faire l'objet d'un examen attentif pour exclure toute grossesse.

Les très rares données sur l'usage de la triptoréline pendant la grossesse n'indiquent pas

<p>d'augmentation du risque de malformations congénitales. Toutefois, les études de suivi au long cours sur le développement sont limitées. Les résultats des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets dommageables directs ou indirects sur la grossesse ou le développement post-natal, mais ont été mis en évidence des signes de foeto-toxicité et de retard à la parturition. Au vu des effets pharmacologiques, un effet indésirable sur la grossesse et la descendance ne peut être exclu et, de ce fait, Gonapeptyl® ne doit pas être administré aux femmes enceintes.</p> <p>Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode contraceptive non hormonale fiable.</p> <p>Le passage de la triptoréline dans le lait maternel n'est pas connu. En raison du risque d'effets indésirables de la triptoréline chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant le traitement.</p>	<p>d'augmentation du risque de malformations congénitales. Toutefois, les études de suivi au long cours sur le développement sont limitées. Les résultats des études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets dommageables directs ou indirects sur la grossesse ou le développement post-natal, mais ont été mis en évidence des signes de foeto-toxicité et de retard à la parturition. Au vu des effets pharmacologiques, un effet indésirable sur la grossesse et la descendance ne peut être exclu et, de ce fait, GONAPEPTYL ne doit pas être administré aux femmes enceintes.</p> <p>Les femmes en âge de procréer devront utiliser une méthode contraceptive non hormonale fiable durant le traitement et jusqu'à la reprise des règles.</p> <p>Allaitement</p> <p>Le passage de la triptoréline dans le lait maternel n'est pas connu. En raison du risque d'effets indésirables de la triptoréline chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu avant et pendant le traitement.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Gonapeptyl® n'a pas ou peu d'effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, les étourdissements, un état de somnolence et les troubles visuels étant des effets indésirables du traitement ou résultant de la maladie sous-jacente, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être altérée chez certains patients.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les événements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés ci-dessous. Suite à la baisse des taux de testostérone ou d'estrogènes, on peut s'attendre à ce que la plupart des patient(e)s présentent des réactions indésirables. Les plus fréquentes sont les bouffées vasomotrices (30% des hommes et 75-100% des femmes). Par ailleurs, on peut prévoir une impuissance et une diminution de la libido chez 30 à 40% des hommes, tandis que des saignements vaginaux, des sueurs, une sécheresse vaginale et/ou une dyspareunie, une diminution de la libido, céphalées et des troubles de l'humeur sont à prévoir chez plus de 10% des femmes.</p> <p>Du fait de l'augmentation des taux de testostérone pendant la première semaine de traitement, une aggravation de la symptomatologie générale et des plaintes peuvent être rapportées (obstruction urinaire, douleurs osseuses dues à des métastases, compression médullaire, fatigue musculaire et œdème lymphatique des jambes). Dans certains cas, il a été observé une obstruction des voies urinaires avec altération de la fonction rénale. Des cas de compression neurologique, s'accompagnant d'une asthénie et d'une paresthésie dans les jambes ont été observés.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Les événements indésirables rapportés pendant les essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés ci-dessous. Suite à la baisse des taux de testostérone ou d'estrogènes, on peut s'attendre à ce que la plupart des patient(e)s présentent des réactions indésirables. Les plus fréquentes sont les bouffées vasomotrices (30% des hommes et 75-100% des femmes). Par ailleurs, on peut prévoir une impuissance et une diminution de la libido chez 30 à 40% des hommes, tandis que des saignements vaginaux, des sueurs, une sécheresse vaginale et/ou une dyspareunie, une diminution de la libido, céphalées et des troubles de l'humeur sont à prévoir chez plus de 10% des femmes.</p> <p>Du fait de l'augmentation des taux de testostérone pendant la première semaine de traitement, une aggravation de la symptomatologie générale et des plaintes peuvent être rapportées (obstruction urinaire, douleurs osseuses dues à des métastases, compression médullaire, fatigue musculaire et œdème lymphatique des jambes). Dans certains cas, il a été observé une obstruction des voies urinaires avec altération de la fonction rénale. Des cas de compression neurologique, s'accompagnant d'une asthénie et d'une paresthésie dans les jambes ont été observés.</p> <p>Tolérance générale chez les hommes (Cf « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)</p> <p>Comme observé avec les autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale, les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par la triptoréline sont des conséquences prévisibles des effets pharmacologiques : élévation initiale du taux de testostérone, suivie par une suppression presque complète de la sécrétion de la testostérone. Ces effets comprennent des bouffées de chaleur (50%), dysfonction érectile et baisse de la libido. Les effets indésirables suivants, susceptibles d'être liés au traitement par la triptoréline, ont été rapportés. La plupart d'entre eux sont connus pour être liés à la castration biochimique ou</p>

Système	Très fréquent (>1/10)	Fréquent (>1/100, <1/10)	Rare (>1/1000, <1/100)	Indéterminé
Hommes et femmes				
Affections du système immunitaire		Hypersensitivité (prurit, éruptions, cutanées, fièvre)	Réactions anaphylactiques	
Affections psychiatriques		Humeur dépressive ; Irritabilité		
Affections gastro-intestinales		Nausées		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs osseuses	Myalgies ; arthralgies		
Affections des organes de la reproduction et du sein	Baisse de la libido			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Bouffées de chaleur			
Réactions générales		Fatigue ; troubles du sommeil ; réactions et/ou douleur au point d'injection	Anaphylaxie	
Investigations			Augmentation des taux de LDH, γ GT, SGOT, SGPT	
Hommes				
Affections Endocriniennes		Gynécomastie		
Affections du système nerveux		Céphalées		
Affections cardiaques			Hypertension artérielle	

MedDRA Système classe organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Indéterminé
Hommes				
Infections et infestations				Rhinopharyngite
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réactions anaphylactiques	
Troubles du métabolisme et nutritionnel			Perte d'appétit	Augmentation de l'appétit, goutte, diabète sucré
Affections psychiatriques	Baisse de la libido	Changements d'humeur, humeur dépressive, dépression, trouble du sommeil		Insomnie, état confusionnel, baisse d'activité, euphorie, anxiété, perte de libido
Affections du système nerveux		Céphalées		Etourdissements, paresthésie, troubles de la mémoire, dysgueusie, somnolence; dystasie
Affections oculaires				Sensation anormale dans l'œil, troubles visuels, vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Acouphènes, vertiges
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur		Embolie, hypertension	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales			Aggravation de l'asthme	Dyspnée, orthopnée, épistaxis
Affections gastro-intestinales		Nausées	Epigastralgies, sécheresse de	Douleurs abdominales,

Les effets indésirables suivants, susceptibles d'être liés au traitement par la triptoréline, ont été rapportés. La plupart d'entre eux sont connus pour être liés à la castration biochimique ou chirurgicale.

MedDRA Système classe organe	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)	Indéterminé
Femmes				
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Réaction anaphylactique	
Affections psychiatriques	Baisse de la libido, changements d'humeur, troubles du sommeil	Humeur dépressive, dépression		Etat confusionnel, anxiété
Affections du système nerveux	Céphalées		Paresthésies	Etourdissements
Affections oculaires			Troubles visuels	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vertiges
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			
Affections respiratoires, thoraciques, médiastinales				Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales	Nausées		Gêne abdominale, diarrhées, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose			Prurit, rash, œdème de Quincke, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs osseuses	Myalgie, arthralgie	Dorsalgies	Troubles osseux (*), spasmes musculaires, faiblesse musculaire
Affections des organes de la	Hémorragies vaginales			Douleur mammaire,

	reproduction et du sein	sécheresse vaginale, dyspareunie, dysménorrhée, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleurs pelviennes			ménorragie, métrorragie, aménorrhée																			
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Fatigue, réaction et/ou douleur au site d'injection, irritabilité		Erythème au site d'injection, inflammation au site d'injection, fièvre, malaise																			
	Investigations			Augmentation des taux des ASAT (aspartate aminotransférase), ALAT (alanine aminotransférase), LDH, gGT, de la cholestérolémie	Augmentation de la pression artérielle, variations du poids corporel																			
<p>(*) Une légère perte osseuse trabéculaire peut survenir. Elle est généralement réversible dans les 6 à 9 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).</p> <p>Au début du traitement, les symptômes d'endométriose : douleurs pelviennes, dysménorrhée, sont susceptibles d'être exacerbés très fréquemment ($\geq 10\%$) pendant l'augmentation initiale et transitoire des taux plasmatiques d'estradiol. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement en une à deux semaines.</p> <p>Une hémorragie génitale incluant la ménorragie, la métrorragie est susceptible de survenir le mois suivant la première injection. Une hypertrophie ovarienne ainsi que des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées.</p>																								
<p>Tolérance générale chez les enfants (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)</p>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>MedDRA Système classe organique</th><th>Très fréquent ($\geq 1/10$)</th><th>Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)</th><th>Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$)</th><th>Indéterminé</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Enfants</td></tr> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td><td></td><td></td><td>Réaction anaphylactique</td><td>Réaction d'hypersensibilité</td></tr> <tr> <td>Affections</td><td></td><td>Changements</td><td></td><td>Instabilité</td></tr> </tbody> </table>					MedDRA Système classe organique	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Indéterminé	Enfants					Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique	Réaction d'hypersensibilité	Affections		Changements		Instabilité
MedDRA Système classe organique	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Indéterminé																				
Enfants																								
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique	Réaction d'hypersensibilité																				
Affections		Changements		Instabilité																				

	psychiatriques		d'humeur, dépression	affective, nervosité
	Affections du système nerveux			Céphalées
	Affections oculaires			Vision trouble, trouble de la vision
	Affections vasculaires			Bouffées de chaleur
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis
	Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements	Gêne abdominale, douleurs abdominales
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, œdème de Quincke, urticaire, alopecie, érythème
	Affections musculo-squelettiques et systémiques			Épiphysiolysse (*), myalgie
	Affections des organes de la reproduction et du sein		Hémorragie vaginale, pertes vaginales	Hémorragie génitale
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Erythème au site d'injection, inflammation au site d'injection, malaise, douleur, douleur au site d'injection
	Investigations			Augmentation de la pression artérielle, prise de poids

(*) Quelques cas d'épiphysiolysse de la tête fémorale supérieure ont été décrits au cours d'un traitement par triptoréline.

	Des cas de développement d'adénomes hypophysaires pré-existants ont été rapportés pendant un traitement avec des agonistes de la GnRH. Néanmoins, aucun cas n'a été observé avec la triptoréline.
4.9. Surdosage Peu d'informations sur des cas de surdosage à la triptoréline sont disponibles, pour pouvoir en tirer des conclusions sur les effets indésirables possibles. Compte-tenu de la forme galénique et du conditionnement, un surdosage est improbable.	4.9. Surdosage Peu d'informations sur des cas de surdosage à la triptoréline sont disponibles, pour pouvoir en tirer des conclusions sur les effets indésirables possibles. Compte-tenu de la forme galénique et du conditionnement, un surdosage est improbable. Dans le cas d'un surdosage, un traitement symptomatique est préconisé