

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
16 mars 2016

triptoréline

DECAPEPTYL 0,1 mg, poudre et solvant pour solution injectable (SC)

Boîte de 7 flacons et 7 ampoules 1 (CIP : 34009 328 502 6 6)

DECAPEPTYL LP 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) forme à libération prolongée sur 28 jours

Boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 2 aiguilles (CIP : 34009 339 437 6 9)

DECAPEPTYL LP 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) forme à libération prolongée sur 3 mois

Boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 2 aiguilles (CIP : 34009 341 256 5 2)

DECAPEPTYL LP 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 2 aiguilles (CIP : 34009 398 901 7 3)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	L02AE04 (anologue de la GnRH)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« • Cancer de la prostate</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie.- Traitement du cancer de la prostate métastatique <p>• Puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).</p> <p>• Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)</p> <p>• Infécondité féminine</p> <p>• Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :</p> <ul style="list-style-type: none">- associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),- dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire: chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales : - DECAPEPTYL 0,1 mg : 05/03/1986 (procédure nationale) - DECAPEPTYL LP 3 mg : 21/08/1995 (procédure nationale) - DECAPEPTYL LP 11,25 mg : 25/06/1996 (procédure nationale) - DECAPEPTYL LP 22,5 mg : 10/11/2009 (procédure décentralisée). Rectificatifs : 04/05/2011, 26/09/2011, 18/04/2012, 19/06/2012, 06/07/2012, 26/03/2013, 12/06/2013, 11/12/2014, 09/02/2015, 16/07/2015 (cf. tableaux face/face en annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02A Hormones et apparentés L02AE Analogue de la GnRH L02AE04 triptoréline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 27/05/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 27/04/2011 ainsi que dans son avis d'inscription dans une extension d'indication du 21/10/2015 (DECAPEPTYL LP 11,25 mg uniquement), la Commission a considéré que le SMR des spécialités DECAPEPTYL était important dans les indications de leur AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

DECAPEPTYL 0,1 mg :

- « Cancer de la prostate avec métastases (traitement d'attaque, avant utilisation de la forme à libération prolongée). 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.
- Infécondité féminine en traitement complémentaire, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG) au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryons (FIVETE). »

DECAPEPTYL LP 3 mg :

- « Cancer de la prostate

Traitemet du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie.

Traitemet du cancer de la prostate métastatique.

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.

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

- 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.

- Infécondité féminine

Traitemet complémentaire, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG), au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon (FIVETE).

- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :

- associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),

- dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire: chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois. »

DECAPEPTYL LP 11,25 mg :

- « Cancer de la prostate :

Traitemet du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie.

Traitemet du cancer de la prostate métastatique.

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. 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). »

DECAPEPTYL LP 22,5 mg :

« Décapeptyl LP 22,5 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique.

Décapeptyl LP 22,5 mg est indiqué en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Traitement pré-opératoire des fibromes utérins

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude clinique dont l'objectif était d'évaluer en ouvert l'efficacité de 2 mois de traitement par triptoréline LP 3,75 mg en terme de facilitation du geste chirurgical¹.

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

4.1.2 Autres indications

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/04/2009 au 31/03/2012).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (cf. tableaux face/face en annexe).
- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), DECAPEPTYL a fait l'objet de 56 128 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

¹ Muzii L et al. GnRH analogue treatment before hysteroscopic resection of submucous myomas: a prospective, randomized, multicenter study. Fertil Steril 2010; 94: 1496-9

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer de la prostate, la puberté précoce, l'endométriose, les myomes utérins et l'infécondité féminine et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2 3 4 5 6 7 8 9}.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 27/04/2011 et du 21/10/2015, la place des spécialités DECAPEPTYL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La Commission précise que les recommandations nationales^{2 5} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH (agonistes ou antagoniste) dans les situations suivantes :

- Au stade non métastatique :

- Tumeur localisée à risque intermédiaire (classification de D'Amico) : en traitement adjuvant à la radiothérapie externe (durée de traitement ≤6 mois) ;
- Tumeur localisée à haut risque (stades T2c-T3a, classification de D'Amico) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
- Tumeur localement avancée aux stades T3b à T4* (classification TNM) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;

- Au stade métastatique :

- Atteinte ganglionnaire (N+)** ou à distance (M+)** (classification TNM) : traitement de référence, en association éventuelle à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique ;

*T3b – T4 : tumeur localement avancée, c'est-à-dire T3b = extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale, T4 = tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales.

**N = atteinte ganglionnaire, M = métastases à distance

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 Salomon 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 HAS / INCa. Cancer de la prostate. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2012.

⁶ CNGOF- Recommandations pour la pratique clinique-Actualisation de la prise en charge des myomes-Décembre 2011.

⁷ Management of women with endometriosis-Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology- Septembre 2013.

⁸ CNGOF- Recommandations pour la pratique clinique-Endométriose (Prise en charge)-2006

⁹ 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 27/04/2011 et du 21/10/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Cancer de la prostate

- Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

5.1.2 Infécondité féminine

- L'infécondité entraîne une dégradation de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

5.1.3 Puberté précoce

- La puberté précoce peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un traitement à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

5.1.4 Endométriose à localisation génitale et extragénitale

- L'endométriose peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie.
- Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

5.1.5 Traitement pré-opératoire des fibromes

- Les myomes utérins sont une pathologie fréquente, responsable de ménométrorragie, de douleurs pelviennes.
- Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effet indésirables est moyen.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement de recours.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DECAPEPTYL reste important dans les indications de leur 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 leurs AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

DECAPEPTYL 0,1 mg

Ancien RCP	Nouvel RCP
4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients. (voir rubrique 4.8). Grossesse et allaitement.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>L'utilisation des agonistes de la GnRH peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Chez les hommes, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association à l'agoniste de la GnRH peut réduire la perte 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 anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition).</p> <p>Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL 0,1 mg.</p> <p>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.</p> <p>Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (potentiellement 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. Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.</p> <p>DECAPEPTYL 0,1 mg contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est à dire « sans sodium ».</p> <p>Cancer de la prostate</p> <p>Mises en garde lors de l'initiation du traitement</p> <p>Des cas isolés d'aggravation, le plus souvent transitoire, des symptômes cliniques (douleurs osseuses en particulier) ont été rapportés lors de la mise en route du traitement. Ils justifient une surveillance médicale particulièrement attentive durant les premières semaines du traitement notamment chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices et chez les malades présentant des métastases vertébrales (cf. Effets indésirables).</p> <p>Pour la même raison la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée.</p> <p>Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>Il peut être utile de vérifier périodiquement, avec une méthode sensible, la</p> <p>Cancer de la prostate</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Comme avec les autres agonistes de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire</p>

~~testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 ng/ml.~~

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'analogues 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.

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), 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.

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.

Il peut être utile de vérifier périodiquement, avec une méthode sensible, la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 ng/ml.

Infécondité féminine

Mises en garde

Il est indispensable de vérifier ~~avant toute prescription de DECAPEPTYL 0,1 mg, l'absence de grossesse.~~

Infécondité féminine

Mises en garde

Il est indispensable de vérifier ~~l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL 0,1 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.

Chez la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récupération de la densité osseuse.

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 anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition liée par exemple à une anorexie

<p>L'augmentation du recrutement folliculaire induit par l'injection de triptoréline, lorsqu'il est associé aux gonadotrophines, peut être important chez certaines patientes prédisposées et en particulier en cas d'ovaires polykystiques.</p> <p>La réponse ovarienne à l'association triptoréline-gonadotrophines peut varier avec les mêmes doses d'une patiente à l'autre et, dans certains cas, d'un cycle à l'autre pour une même patiente.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>L'induction de l'ovulation ne doit être réalisée que sous étroite surveillance médicale avec contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers : dosages rapides des œstrogènes plasmatiques, échographies (cf. Effets indésirables).</p> <p>En cas de réponse ovarienne excessive, il est recommandé d'interrompre le cycle de stimulation, en cessant les injections de gonadotrophines.</p>	<p>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.</p> <p>L'augmentation du recrutement folliculaire induit par l'injection de triptoréline, lorsqu'elle est associée aux gonadotrophines, peut être importante chez certaines patientes prédisposées et en particulier en cas d'ovaires polykystiques.</p> <p>Comme avec les autres analogues de la GnRH, des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO) ont été rapportés lors du traitement par la triptoréline associée aux gonadotrophines.</p> <p>La réponse ovarienne à l'association triptoréline-gonadotrophines peut varier avec les mêmes doses d'une patiente à l'autre et, dans certains cas, d'un cycle à l'autre pour une même patiente.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>L'induction de l'ovulation ne doit être réalisée que sous étroite surveillance médicale avec contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers : dosages rapides des œstrogènes plasmatiques, échographies (voir rubrique 4.8).</p> <p>En cas de réponse ovarienne excessive, il est recommandé d'interrompre le cycle de stimulation, en cessant les injections de gonadotrophines.</p> <p>Chez les insuffisants rénaux ou les insuffisants hépatiques, la triptoréline a une demi-vie terminale de 7 à 8 heures au lieu de 3 à 5 heures chez les sujets sains. Malgré cette exposition prolongée, la triptoréline ne devrait pas être présente dans la circulation au moment du transfert d'embryon.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Sans objet:</p>	<p>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.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Les analogues de la GnRH sont actuellement utilisés comme inducteurs de l'ovulation, en association avec les gonadotrophines, en vue d'obtenir une grossesse. La grossesse ne représente donc pas une indication de ces produits.</p> <p>Toutefois, l'expérience montre que certaines femmes, après induction de l'ovulation lors d'un précédent cycle, développent une grossesse sans en avoir connaissance et entreprennent, de ce fait, une nouvelle stimulation ovarienne.</p> <p>Les données actuellement disponibles sur les effets de cette classe de produits au cours de la grossesse sont les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> — Chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. — En clinique, l'utilisation des analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont 	<p>Grossesse</p> <p>Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL. 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 fœtale. Avant traitement les patientes doivent être examinées attentivement pour vérifier l'absence de grossesse. Des méthodes de contraceptions non hormonales doivent être utilisées pendant le traitement jusqu'au retour des menstruations. Quand la triptoréline est utilisée dans le cadre d'un traitement de l'infertilité, il n'y a pas de preuves cliniques suggérant un lien de causalité entre la triptoréline, et toute anomalie ultérieure de développement des ovocytes ou de l'issue de la grossesse. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.</p> <p>Allaitement</p> <p>DECAPEPTYL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.</p>

necessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.	
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	
Sans objet.	Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines. Cependant, en raison de son profil pharmacologique la triptoréline est susceptible de ne pas avoir ou d'avoir une influence négligeable sur la capacité du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8. Effets indésirables	
<p>Chez l'homme</p> <p><i>Mise en route du traitement</i> (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi).</p> <p>Une exacerbation des symptômes urinaires, des douleurs osseuses d'origine métastatique ou des symptômes relatifs à une compression médullaire par métastase vertébrale, sont parfois observés lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique de la testostérone en début de traitement. Ces symptômes disparaissent en une à deux semaines.</p> <p><i>En cours de traitement</i></p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (bouffées de chaleur, diminution de la libido, impuissance) sont liés à l'abaissement des taux plasmatiques de la testostérone, conséquence de l'action pharmacologique du produit, et sont similaires à ceux observés avec les autres analogues de la GnRH. Ces effets ne sont pas observés lors d'un traitement par DECAPEPTYL 0,1 mg de courte durée.</p> <p>Chez la femme</p> <p><i>Mise en route du traitement</i></p> <p>Dans l'infécondité féminine, l'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées (cf. Mises en garde et Précautions d'emploi).</p> <p><i>En cours de traitement</i></p> <p>Les effets les plus fréquemment rapportés tels que bouffées de chaleur, sécheresse</p>	<p>Données recueillies pendant les essais cliniques</p> <p>La population adulte incluse dans les essais cliniques et traitée par une forme à libération immédiate de triptoréline était constituée de 127 hommes atteints d'un cancer de la prostate et traités quotidiennement pendant 3 mois et d'environ 1 000 femmes qui ont suivi un protocole de fécondation <i>in vitro</i>. Les données de tolérance supplémentaires détaillées obtenues au cours des études cliniques réalisées avec les formulations 1 mois et 3 mois de triptoréline chez les hommes et les femmes ont également été incluses. L'analyse globale des données de tolérance recueillies au cours des essais cliniques incluait les effets indésirables de la classe pharmacologiques résultant de l'hypogonadisme hypogonadotrophique ou parfois de la stimulation hypophysogonadique initiale.</p> <p>La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquent ($\geq 1 / 10$), fréquent ($\geq 1 / 100$ à $<1 / 10$); peu fréquent ($\geq 1 / 1,000$ à $<1 / 100$); rare ($\geq 1 / 10.000$ à $<1 / 1,000$), très rare ($<1 / 10,000$).</p> <p>Tolérance générale chez l'adulte</p> <p>Très fréquent</p> <p>Bouffées de chaleur légères à sévères et hyperhidrose qui ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement.</p> <p>Tolérance générale chez l'homme</p> <p>Très fréquent au début du traitement (voir rubrique 4.4)</p> <p>Une exacerbation des symptômes urinaires, des douleurs osseuses d'origine métastatique ou des symptômes relatifs à une compression médullaire par métastase vertébrale (douleurs dorsales, asthénie, paresthésies des membres inférieurs), est parfois observée lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique de la testostérone en début de traitement. Ces symptômes sont transitoires et disparaissent généralement en une à deux semaines.</p> <p>Fréquent en cours de traitement</p> <p>Changements d'humeur, dépression, diminution de la libido, troubles de l'érection liés à l'abaissement des taux plasmatiques de la testostérone, conséquence de l'action pharmacologique du produit, et sont similaires à ceux observés avec les autres analogues de la GnRH.</p> <p>Tolérance générale chez la femme</p> <p>Très fréquent au début du traitement</p> <p>Dans l'infécondité féminine, l'association avec les gonadotrophines peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, une dyspnée, des douleurs pelviennes et / ou abdominales peuvent être observées (voir rubrique 4.4).</p> <p>Très fréquent au début du traitement par les formulations 1 mois et 3 mois</p> <p>Hémorragies génitales incluant des ménorrhagies ou des métrorragies pouvant apparaître</p>

vaginale, diminution de la libido et dyspareunie sont liés au blocage hypophyso-ovarien. Ces effets ne sont pas observés lors d'un traitement par DECAPEPTYL 0,1 mg de courte durée.

Plus rarement ont été signalés : céphalées, arthralgies et myalgies.

Dans les deux sexes

Des réactions allergiques à type d'urticaire, de rash, de prurit et d'exceptionnels œdèmes de Quincke ont été signalés.

Quelques cas de nausées, vomissements, prise de poids, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, anomalies visuelles, douleur au point d'injection et fièvre ont été rapportés.

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. Ces effets ne sont pas observés lors d'un traitement par DECAPEPTYL 0,1 mg de courte durée.

au cours du mois suivant la première injection.

Très fréquent en cours de traitement par les formulations 1 mois et 3 mois

Il existe une tendance générale aux événements hypo-oestrogéniques liés au blocage hypophyso-ovarien tels que les troubles du sommeil, trouble de l'humeur, céphalées, sécheresse vaginale, diminution de la libido et dyspareunie.

Fréquent en cours de traitement par les formulations 1 mois

Mastodynies, spasme musculaire, arthralgie, poids augmenté, nausée, douleur/gêne abdominale, asthénie.

Des dépressions ont été rapportées fréquemment lors des traitements de longue durée.

Peu fréquent au cours des traitements de courte durée (dans l'infécondité féminine)

Dépression.

Tolérance locale

Très rare

Douleur, érythème et inflammation au site d'injection.

Données recueillies après la commercialisation

Chez la femme

Des effets indésirables supplémentaires ont été rapportés après la commercialisation chez les femmes traitées par fécondation in vitro. Ils sont classés par système d'organes et par ordre décroissant de fréquence de notification :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions d'hypersensibilité incluant prurit, urticaire, éruption cutanée, œdème angioneurotique (voir rubrique 4.3)

Affections du système nerveux

Céphalée

Affections oculaires

Épisodes de vision trouble ou troubles visuels.

Chez l'homme

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.

Dans les deux sexes

L'utilisation prolongée des analogues de la GnRH peut induire une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. Ces effets ne sont pas observés lors d'un traitement par DECAPEPTYL 0,1 mg de courte durée.

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 : www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage

Sans objet.

Aucun effet indésirable consécutif à un surdosage n'a été rapporté.

DECAPEPTYL L.P. 3 mg,

Ancien RCP	Nouvel RCP
4.2. Posologie et mode d'administration	
<p>[...]</p> <p>Puberté précoce : une injection intramusculaire de 50 microgrammes/kg toutes les quatre semaines.</p> <p>Endométriose : voie intramusculaire uniquement, après préparation soigneuse de l'injection, réalisée sans perte de liquide (suivre de façon précise les instructions fournies par la notice présente dans chaque boîte). Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle. <u>Rythme des injections</u> : l'injection de DECAPEPTYL L.P. 3 mg doit être renouvelée toutes les 4 semaines.</p> <p>[...]</p> <p>Traitemen</p>	<p>[...]</p> <p>Puberté précoce : Le traitement doit être supervisé par un endocrinologue pédiatre, un pédiatre ou un endocrinologue spécialisés dans le traitement de la puberté précoce centrale. Enfants de moins de 20 kg : injection intramusculaire toutes les 4 semaines (28 jours) d'une ½ (demie) dose (soit la moitié du volume de la suspension reconstituée). Enfants de 20 à 30 kg : injection intramusculaire toutes les 4 semaines (28 jours) de 2/3 (deux tiers) de la dose (soit les 2/3 du volume de la suspension reconstituée). Enfants de plus de 30 kg : injection intramusculaire toutes les 4 semaines (28 jours) de toute la dose (soit tout le volume de la suspension reconstituée).</p> <p>Endométriose : Une injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 3 mg renouvelée toutes les 4 semaines. Le traitement doit être débuté dans les 5 premiers jours du cycle.</p> <p>[...]</p> <p>Traitemen</p>
4.3. Contre-indications	
Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH, ou à l'un des excipients (voir rubrique 4.8). Grossesse et allaitement.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p>L'utilisation des agonistes de la GnRH peut provoquer une diminution de la densité minérale osseuse. Chez les hommes, des données préliminaires suggèrent que l'utilisation d'un bisphosphonate en association à l'agoniste de la GnRH peut réduire la perte 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 anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition). Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL LP 3 mg. 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</p>

Chez l'homme

Cancer de la prostate

Mises en garde lors de l'initiation du traitement

Des cas isolés d'aggravation, le plus souvent transitoire, des symptômes cliniques (douleurs osseuses en particulier) ont été rapportés lors de la mise en route du traitement.

Ils justifient une surveillance médicale particulièrement attentive durant les premières semaines du traitement notamment chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices et chez les malades présentant des métastases vertébrales (voir rubrique 4.8).

Pour la même raison la mise en route du traitement chez les sujets présentant des signes prémonitoires de compression médullaire doit être soigneusement pesée.

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

Précautions d'emploi

Il peut être utile de vérifier périodiquement, avec une méthode sensible, la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 nanogramme/ml.

apoplexie pituitaire se caractérisant par l'apparition d'une céphalée soudaine, de vomissements, de troubles visuels et d'une ophtalmoplégie.

Il existe un risque accru de survenue de dépression incidente (potentiellement 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. Les patients qui souffrent de dépression doivent faire l'objet d'un suivi adapté pendant le traitement.

DECAPEPTYL LP 3 mg contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose, c'est à dire « sans sodium ».

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

Cancer de la prostate

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'analogues 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.

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), 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.

	<p>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.</p> <p>Une élévation transitoire des phosphatases acides en début de traitement peut être observée.</p> <p>Il peut être utile de vérifier périodiquement, avec une méthode sensible, la testostéronémie qui ne doit pas être supérieure à 1 nanogramme/ml.</p> <p>Chez la femme</p> <p>Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL L.P. 3 mg.</p> <p>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.</p> <p>Chez la majorité des femmes, les données actuellement disponibles suggèrent que l'arrêt du traitement s'accompagne d'une récupération de la densité osseuse.</p> <p>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 anticonvulsivants 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.</p> <p>Infécondité féminine</p> <p>Mises en garde</p> <p>L'augmentation du recrutement folliculaire induit par l'injection de triptoréline, lorsqu'elle est associée aux gonadotrophines, peut être importante chez certaines patientes prédisposées et en particulier en cas d'ovaires polykystiques. Comme avec les autres analogues de la GnRH des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ont été rapportés lors du traitement par la triptoréline associée aux gonadotrophines.</p> <p>La réponse ovarienne à l'association triptoréline-gonadotrophines peut varier avec les mêmes doses d'une patiente à l'autre et, dans certains cas, d'un cycle à l'autre pour une même patiente.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Endométriose et traitement pré-opératoire des fibromes utérins</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Chez les insuffisants rénaux ou les insuffisants hépatiques, la triptoréline a une demi-vie terminale de 7 à 8 heures au lieu de 3 à 5 heures chez les sujets sains. Malgré cette exposition prolongée, la triptoréline ne devrait pas être présente dans la circulation au moment du transfert d'embryon.</p> <p>Endométriose et traitement pré-opératoire des fibromes utérins</p> <p>[...]</p>
--	---

<p>Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend et l'ovulation survient 58 jours en moyenne après la dernière injection et les premières règles, 70 jours en moyenne. Par conséquent, il est nécessaire de prévoir une contraception dans les 15 jours qui suivent l'arrêt du traitement, soit 1 mois et demi après l'injection.</p>	<p>La patiente devra être informée qu'elle doit consulter son médecin en cas de persistance des règles. Une méthode de contraception non-hormonale devra être utilisée tout au long du traitement et jusqu'au retour des règles (voir rubrique 4.6). Après l'arrêt du traitement, la fonction ovarienne reprend et l'ovulation survient environ 2 mois après la dernière injection. Au cours du traitement des fibromes utérins, il est recommandé de contrôler régulièrement la taille du fibrome. Quelques cas de saignements ont été rapportés chez des patientes avec des fibromes sous-muqueux. Les saignements survenaient généralement 6 à 10 semaines après le début du traitement.</p> <p>Puberté précoce</p> <p>Le traitement des enfants avec une tumeur cérébrale évolutive doit faire l'objet d'une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfices risques du traitement. Au cours du premier mois de traitement chez les filles, la stimulation gonadique initiale peut être responsable d'hémorragies génitales d'intensité légère à modérée. Après 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 limitées. Chez la plupart des filles des règles régulières commencent environ 1 an après la fin du traitement. Les pseudo-pubertés précoces (hyperplasie ou tumeur des glandes surrénales ou des gonades) et les pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines (testotoxicose, hyperplasie congénitale des cellules de Leydig) devront être exclues. Le traitement par les analogues 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 l'adolescence ne semble pas être affecté par le traitement. Une épiphysiolysis 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 oestrogène 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.</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>Sans objet.</p>	<p>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.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Chez l'animal, les études effectuées n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.</p> <p>En clinique, l'utilisation par mégarde d'analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour.</p>	<p>Grossesse</p> <p>Il est indispensable de vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription de DECAPEPTYL y compris pour le traitement d'une infertilité.</p> <p>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 fœtale. 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 menstruations.</p> <p>Quand la triptoréline est utilisée dans le cadre d'un traitement de l'infertilité, il n'y a pas de preuves cliniques suggérant un lien de causalité entre la triptoréline, et toute anomalie</p>

<p>Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.</p> <p>Allaitement</p> <p>En l'absence de données concernant le passage de ce médicament dans le lait et les effets éventuels sur l'enfant nourri au sein, ce médicament ne devra pas être utilisé en cas d'allaitement.</p>	<p>ultérieure du développement des ovocytes ou de l'issue de la grossesse.</p> <p>Toutefois des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.</p> <p>Allaitement</p> <p>La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.</p>																														
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Sans objet.</p>	<p>Aucune étude n'a été réalisée sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines.</p> <p>Cependant, l'aptitude à conduire des véhicules et utiliser des machines peut être altérée par les sensations vertigineuses, la somnolence, les troubles de la vision, qui sont des effets indésirables possibles du traitement ou qui peuvent résulter de la pathologie traitée.</p>																														
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Chez l'homme</p> <p><i>Mise en route du traitement (voir rubrique 4.4)</i></p> <p>Une exacerbation des symptômes urinaires, des douleurs osseuses d'origine métastatique, ou des symptômes relatifs à une compression médullaire par métastase vertébrale, sont parfois observés lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique de la testostérone en début de traitement. Ces symptômes disparaissent en une à deux semaines.</p> <p>En cours de traitement</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (bouffées de chaleur, diminution de la libido, impuissance) sont liés à l'abaissement des taux plasmatiques de la testostérone, conséquence de l'action pharmacologique du produit, et sont similaires à ceux observés avec les autres analogues de la GnRH.</p>	<p>Tolérance générale chez l'homme (voir rubrique 4.4)</p> <p>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 : augmentation initiale des taux de testostérone, suivie d'une suppression presque complète de la testostérone. Ces effets, incluaient des bouffées de chaleur (50%), une dysfonction érectile (4%) et une diminution de la libido (3%).</p> <p>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.</p> <p>La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».</p> <table border="1" data-bbox="1118 953 2102 1355"> <thead> <tr> <th>Classes de systèmes d'organes</th> <th>Très fréquent</th> <th>Fréquent</th> <th>Peu fréquent</th> <th>Rare</th> <th>Fréquence indéterminée</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Infections et infestations</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Rhinopharyngite</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Purpura</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Réaction anaphylactique Hypersensibilité</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Affections endocriniennes</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Diabète sucré</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée	Infections et infestations				Rhinopharyngite		Affections hématologiques et du système lymphatique				Purpura		Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique Hypersensibilité		Affections endocriniennes				Diabète sucré	
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée																										
Infections et infestations				Rhinopharyngite																											
Affections hématologiques et du système lymphatique				Purpura																											
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique Hypersensibilité																											
Affections endocriniennes				Diabète sucré																											

	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie Goutte Appétit augmenté		
Affections psychiatriques		Dépression Changements d'humeur	Insomnie Irritabilité	Etat confusional Baisse de l'activité Humeur euphorique	Anxiété
Affections du système nerveux	Paresthésie du membre inférieur	Sensations vertigineuses Céphalée	Paresthésie	Troubles mnésiques	
Affections oculaires				Sensation anormale dans les yeux Perturbation visuelle	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labryrinthe			Acouphènes	Vertige	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur		Hypertension	Epistaxis Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Orthopnée	
Affections gastro-intestinales		Nausée	Douleur abdominale Constipation Diarrhée Vomissements	Distension abdominale Bouche sèche Dysgueuse Flatulence	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose		Acné Alopécie Prurit Éruption cutanée	Vésicule cutanée	Cédème angioneurotique Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale	Douleur musculo-squelettique Extrémités douloureuses	Arthralgie Crampé musculaire Faiblesse musculaire Myalgie	Raideur articulaire Gonflement articulaire Raideur musculo-squelettique Ostéoarthrite	Douleur osseuse

	<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>		<u>Dysérection</u> <u>Diminution de la libido</u>	<u>Gynécomastie</u> <u>Mastodynies</u> <u>Atrophie testiculaire</u> <u>Douleur testiculaire</u>	<u>Anéjaculation</u>	
	<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	<u>Asthénie</u>	<u>Fatigue</u> <u>Érythème au site d'injection</u> <u>Inflammation au site d'injection</u> <u>Douleur au site d'injection</u> <u>Réaction au site d'injection</u> <u>Oedème</u>	<u>Léthargie</u> <u>Douleur</u> <u>Frissons</u> <u>Somnolence</u>	<u>Douleur thoracique</u> <u>Dystasie</u> <u>Syndrome pseudo-grippal</u> <u>Fièvre</u>	<u>Malaise</u>
	<u>Investigations</u>			<u>Alanine aminotransférase augmentée</u> <u>Aspartate aminotransférases augmentées</u> <u>Créatininémie augmentée</u> <u>Urémie augmentée</u> <u>Poids augmenté</u>	<u>Phosphatase alcaline augmentée</u> <u>Température corporelle augmentée</u> <u>Poids diminué</u>	<u>Pression artérielle augmentée</u>

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 ($\leq 5\%$) 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

	<p>prostate peut être associée à une perte osseuse qui peut conduire à une ostéoporose et augmenter le risque de fracture.</p> <p>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.</p> <p>Les patients traités au long court par analogue de la GnRH en association avec la radiothérapie peuvent avoir plus d'effets secondaires en particulier gastro-intestinaux, liés à la radiothérapie.</p> <p>Tolérance générale chez la femme (voir rubrique 4.4)</p> <p>Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$ des patientes) sont la conséquence de la baisse du taux d'œstrogènes. Il s'agit de céphalées, baisse de la libido, troubles du sommeil, changements d'humeur, dyspareunie, dysménorrhée, hémorragie génitale, syndrome d'hyperstimulation ovarienne, hypertrophie ovarienne, douleur pelvienne, sécheresse vulvovaginale, hyperhidrose, bouffées de chaleur.</p> <p>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.</p> <p>La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$). Aucune fréquence ne peut être appliquée aux effets indésirables rapportés après la commercialisation. Ils sont donc rapportés avec la mention « fréquence indéterminée ».</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes de systèmes d'organes</th><th>Très fréquent</th><th>Fréquent</th><th>Peu fréquent</th><th>Fréquence indéterminée</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections du système immunitaire</td><td></td><td></td><td></td><td>Réactions d'hypersensibilité</td></tr> <tr> <td>Affections psychiatriques</td><td>Troubles du sommeil Changements d'humeur</td><td>Dépression*</td><td>Dépression**</td><td>Anxiété Etat confusionnel</td></tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td><td>Céphalée</td><td></td><td></td><td>Sensations vertigineuses</td></tr> <tr> <td>Affections de l'oreille et du labyrinthe</td><td></td><td></td><td></td><td>Vision trouble Perturbation visuelle</td></tr> <tr> <td>Affections vasculaires</td><td>Bouffées de chaleur</td><td></td><td></td><td>Vertige</td></tr> <tr> <td>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</td><td></td><td></td><td></td><td>Dyspnée</td></tr> </tbody> </table>	Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée	Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité	Affections psychiatriques	Troubles du sommeil Changements d'humeur	Dépression*	Dépression**	Anxiété Etat confusionnel	Affections du système nerveux	Céphalée			Sensations vertigineuses	Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vision trouble Perturbation visuelle	Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			Vertige	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée
Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée																																
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité																																
Affections psychiatriques	Troubles du sommeil Changements d'humeur	Dépression*	Dépression**	Anxiété Etat confusionnel																																
Affections du système nerveux	Céphalée			Sensations vertigineuses																																
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Vision trouble Perturbation visuelle																																
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			Vertige																																
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				Dyspnée																																

	<u>Affections gastro-intestinales</u>		Nausée Douleur abdominale Gêne abdominale		Diarrhée Vomissement
	<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	Hyperhidrose			Œdème angioneurotique Purit Éruption cutanée Urticaire
	<u>Affections musculo-squelettiques</u>		Arthralgie Spasme musculaire		Myalgie Faiblesse musculaire
	<u>Affections des organes de reproduction et du sein</u>	Dyspareunie Dysménorrhée Hémorragie génitale (incluant ménorragies et métrorragies) Diminution de la libido Syndrome d'hyperstimulation ovarienne Hypertrophie ovarienne Douleur pelvienne Sécheresse vulvo-vaginale	Mastodynies		Aménorrhée
	<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>		Erythème au site d'injection Inflammation au site d'injection Douleur au site d'injection		Fièvre Malaise
	<u>Investigations</u>		Poids augmenté		Pression artérielle augmentée

* traitement de longue durée
** traitement de courte durée

Une exacerbation des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée), peut être observée très fréquemment ($\geq 10\%$) lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique d'oestradiol 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.

Dans l'infécondité féminine, l'association avec les gonadotrophines peut entraîner une hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées (voir rubrique 4.4).

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

Chez l'enfant

~~La stimulation gonadique initiale peut être responsable de petites hémorragies génitales chez les filles.~~
~~Comme chez l'adulte, des réactions allergiques à type d'urticaire, de rash, de prurit et d'exceptionnels œdèmes de Quincke ont été signalés.~~
~~Quelques cas de nausées, vomissements, prise de poids, hypertension artérielle, troubles de l'humeur, fièvre, anomalies visuelles et douleur au point d'injection ont été rapportés.~~

Tolérance générale chez l'enfant (voir rubrique 4.4)

La fréquence de ces effets indésirables peut être classée comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10). 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	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité	
Affections psychiatriques		Dépression Changements d'humeur	Labilité émotionnelle Nervosité
Affections du système nerveux		Céphalée	
Affections oculaires			Vision trouble Perturbation visuelle
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Epistaxis
Affections gastro-intestinales			Vomissement Douleur abdominale Gêne abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Œdème angioneurotique Éruption cutanée Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein		Hémorragie génitale Saignements vaginaux	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur Érythème Érythème au site d'injection Inflammation au site d'injection Douleur au site d'injection	Malaise
Investigations			Pression artérielle augmentée Poids augmenté

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 : www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage

Sans objet.

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

6.3. Durée de conservation

<p>2 ans. Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.</p> <p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</p> <p>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 (lire les instructions d'utilisation dans la notice).</p> <p><i>Instructions d'utilisation</i></p> <p>1 - Préparation du patient avant reconstitution du médicament Patient allongé, fosse désinfectée.</p> <p>2 - Reconstitution du médicament La présence de bulles au dessus du lyophilisat est un aspect normal du produit. Casser le haut de l'ampoule (point face à soi). Prélever le solvant dans la seringue à l'aide de l'aiguille. Ôter la capsule verte du flacon de poudre. Transférer le solvant dans le flacon de poudre. Remonter l'aiguille au dessus du niveau du liquide (sans la retirer du flacon). Agiter le temps nécessaire à l'obtention d'un mélange homogène (sans retourner le flacon). Vérifier l'absence d'agglomérats avant de prélever la suspension (en cas d'agglomérats poursuivre l'agitation jusqu'à complète homogénéisation). Prélever la totalité du mélange (sans retourner le flacon). Enlever l'aiguille utilisée pour la reconstitution et adapter l'autre aiguille sur la seringue (visser complètement). Ne saisir que la partie colorée pour connecter l'aiguille. Purger l'air.</p> <p>3 - Injection intramusculaire du médicament Injecter le produit immédiatement dans le muscle fessier.</p> <p>4 - Après utilisation Jeter les aiguilles dans des containers adaptés.</p>	<p>3 ans. Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.</p> <p>La suspension pour injection doit être reconstituée en conditions aseptiques et en utilisant exclusivement l'ampoule de solvant pour injection. Il faut suivre strictement les instructions pour la reconstitution mentionnées ci-après et dans la notice.</p> <p>La totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue fournie en utilisant l'aiguille pour la reconstitution (20G, sans système de sécurité) et transférée dans le flacon contenant la poudre. La suspension doit être reconstituée en agitant le flacon doucement d'un mouvement circulaire assez longtemps pour obtenir une suspension laiteuse et homogène. Ne pas retourner le flacon.</p> <p>Il est important de vérifier qu'il n'y a pas d'agglomérats dans le flacon. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue sans retourner le flacon. L'aiguille pour la reconstitution doit être remplacée par l'aiguille pour injection (20G avec système de sécurité) utilisée pour l'administration du produit.</p> <p>Le produit est sous forme d'une suspension, il doit être injecté dans le muscle fessier immédiatement après la reconstitution pour éviter sa précipitation.</p> <p>Pour administration unique seulement.</p> <p>Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.</p>
--	--

DECAPEPTYL LP 22,5 mg

Ancien RCP	Nouvel RCP
<p>6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation</p> <p>La poudre doit être mise en suspension immédiatement avant utilisation. Pour cela, utiliser uniquement le solvant fourni. La suspension pour injection homogène et laiteuse est reconstituée après une agitation douce. Il faut suivre strictement les instructions pour la reconstitution mentionnées ci-après et dans la notice.</p> <p>Pour administration unique seulement. Toute suspension non utilisée doit être jetée.</p> <p>Les aiguilles utilisées doivent être jetées dans un récipient spécifique prévu à cet effet.</p> <p>Tout produit restant devra être jeté.</p> <p>La poudre doit être mise en suspension dans 2 ml d'eau pour préparations injectables :</p> <p>La totalité du solvant pour suspension doit être aspiré dans la seringue en utilisant une des aiguilles fournies et transféré dans le flacon contenant la poudre. Le flacon doit être agité doucement pour bien disperser les particules et obtenir une suspension laiteuse et homogène. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue.</p>	<p>La suspension pour injection doit être reconstituée en conditions aseptiques et en utilisant exclusivement l'ampoule de solvant pour injection.</p> <p>Il faut suivre strictement les instructions pour la reconstitution mentionnées ci-après et dans la notice.</p> <p>La totalité du solvant doit être aspirée dans la seringue fournie en utilisant l'aiguille pour la reconstitution (20G, sans système de sécurité) et transférée dans le flacon contenant la poudre. La suspension doit être reconstituée en agitant le flacon doucement d'un mouvement circulaire assez longtemps pour obtenir une suspension laiteuse et homogène. Ne pas retourner le flacon.</p> <p>Il est important de vérifier qu'il n'y a pas d'agglomérats dans le flacon. La suspension obtenue doit être aspirée dans la seringue sans retourner le flacon. L'aiguille pour la reconstitution doit être remplacée par l'aiguille pour injection (20G avec système de sécurité) utilisée pour l'administration du produit.</p>

~~L'aiguille doit être changée et la suspension doit être injectée immédiatement.
La suspension doit être jetée si elle n'est pas utilisée immédiatement après
reconstitution. Voir aussi la rubrique 6.3.~~

Le produit est sous forme d'une suspension, il doit être injecté dans le muscle fessier
immédiatement après la reconstitution pour éviter sa précipitation.
Pour administration unique seulement.
Les aiguilles utilisées, toute suspension non utilisée ou déchet doivent être éliminés
conformément à la réglementation en vigueur.