Decapeptyl

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Decapeptyl 0,1 mg poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon avec de la poudre : triptoréline 0,1 mg.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Stérilité féminine :
Optimalisation de la stimulation ovarienne par combinaison de Decapeptyl et de gonadotrophines exogènes (HMG, FSH, HCG) dans le cadre d'une fécondation *in vitro* suivie d'un transfert d'embryon (FIVETE), d'un transfert intrafallopien de gamètes (GIFT) ou d'un transfert intrafallopien de zygotes (ZIFT).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Protocole court :
Il faut administrer chaque jour, en injection sous-cutanée, un flacon de Decapeptyl, en commençant le second jour du cycle (ce qui correspond au début de la stimulation ovarienne) et en continuant jusqu'à la veille du jour où on a prévu l'administration d'HCG, c'est-à-dire un délai moyen de 10 à 12 jours par tentative.

Protocole long :
Il faut administrer chaque jour, en injection sous-cutanée, un flacon de Decapeptyl, en commençant le second jour du cycle. Lorsque l'on a obtenu la désensibilisation hypophysaire (oestradiol < 50 pg/ml, c'est-à-dire vers le 15ème jour après le début du traitement), on débute la stimulation par gonadotrophines et, simultanément, on poursuit les injections de Decapeptyl jusqu'à la veille du jour prévu pour l'administration d'HCG.

Mode d'administration

L'injection sous-cutanée du produit doit avoir lieu immédiatement après la préparation de la solution.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH (dont triptoréline) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans de rares cas, un traitement par des agonistes de la GnRH peut mettre à jour la présence d'un adénome hypophysaire gonadotrope inconnu auparavant. Ces patients peuvent présenter une apoplexie hypophysaire caractérisée par des maux de tête d'apparition brutale, des vomissements, des troubles de la vision et une ophtalmoplégie.

Les patients traités par des agonistes de la GnRH comme la triptoréline présentent un risque accru de développement d'une dépression (qui peut être sévère). Les patients doivent en être informés et recevoir un traitement adapté en cas d'apparition de symptômes dépressifs.
Les patients avec une dépression connue doivent être étroitement suivis pendant le traitement.

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

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

Chez la femme
Une grossesse doit être exclue avant de prescrire de la triptoréline.
L'utilisation d'agonistes de la GnRH induit une diminution de la densité minérale osseuse, atteignant en moyenne 1% par mois sur une période de traitement de six mois. Toute réduction de 10% de la densité minérale osseuse s'accompagne d'une multiplication par deux voire trois du risque fracturaire.

On ne dispose pas de données spécifiques pour les patients atteints d'ostéoporose avérée ou présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : abus chronique d'alcool, tabagisme, traitement à long terme par des médicaments qui diminuent la densité minérale osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticoïdes, antécédents familiaux d'ostéoporose, malnutrition, par exemple anorexie mentale). Etant donné qu'une diminution de la densité minérale osseuse est susceptible d'être plus délétère chez ces patients, un traitement par la triptoréline ne sera envisagé qu'au cas par cas et ne sera instauré que si les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques, après une évaluation très prudente. Des mesures supplémentaires destinées à corriger la perte de densité minérale osseuse devront être envisagées.

Le recrutement folliculaire induit par l'utilisation d'analogues de la GnRH et de gonadotrophines peut augmenter de façon importante chez une minorité de patientes prédisposées, surtout en présence d'un syndrome des ovaires polykystiques.

Comme pour les autres analogues de la GnRH, des cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHSO) liés à l'utilisation de l'association triptoréline-gonadotrophines ont été rapportés.
La réponse ovarienne à l'association triptoréline-gonadotrophines peut varier d'une patiente à l'autre pour une même dose et, dans certains cas, d'un cycle à l'autre chez une même patiente.

Précautions d'emploi
L'induction de l'ovulation ne doit être réalisée que sous étroite surveillance médicale avec contrôles biologiques et cliniques stricts et réguliers : dosages de l'œstradiol plasmatiques, échographies (voir rubrique 4.8).

En cas de réponse ovarienne excessive, il est recommandé d'interrompre le cycle de stimulation, en cessant les injections de gonadotrophines.

Chez des patients en insuffisance rénale ou hépatique, la triptoréline a une demi-vie moyenne de 7 à 8 heures, par rapport à 3 à 5 heures chez les personnes en bonne santé. Malgré cet allongement de l'exposition, on ne s'attend pas à ce que la triptoréline soit présente dans la circulation au moment du transfert d'embryons.

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

Lorsque la triptoréline est administrée en même temps que des médicaments qui affectent la sécrétion hypophysaire de gonadotrophines, la prudence sera de mise et il est recommandé de surveiller l'état hormonal du patient.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Une grossesse doit être exclue avant de prescrire de la triptoréline. La triptoréline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, car l'utilisation simultanée d'agonistes de la GnRH s'accompagne d'un risque théorique d'avortement ou d'anomalies fœtales. Avant d'instaurer le traitement, les femmes susceptibles d'être fertiles doivent être soigneusement examinées afin d'exclure une grossesse. Des moyens contraceptifs non hormonaux doivent être utilisés pendant le traitement jusqu'au retour des règles.

Allaitement
La triptoréline ne sera pas utilisée pendant la période d'allaitement.

Fertilité
Une grossesse doit être exclue avant l'utilisation de la triptoréline comme traitement de l'infertilité. Lorsque la triptoréline est utilisée dans cette indication, il n'y a aucune donnée clinique indiquant l'existence d'un lien de causalité entre la triptoréline et une anomalie du développement des ovocytes, de la grossesse ou de l'issue de celle-ci.

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

Aucune étude portant sur les effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines n'a été effectuée. Néanmoins, l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines peut être affectée si le patient présente des vertiges, de la somnolence ou des troubles visuels comme effets indésirables éventuels du traitement ou suite à une maladie sous-jacente.

4.8 Effets indésirables

Expérience au cours des études cliniques
La population adulte qui a participé à des études cliniques et qui a été traitée par la formulation à libération immédiate comprenait 127 hommes souffrant d'un cancer de la prostate traités quotidiennement pendant 3 mois et environ 1000 femmes qui suivaient des protocoles de fertilisation *in vitro*. L'expérience supplémentaire détaillée obtenue au cours des essais cliniques menés avec les formulations 1 mois et 3 mois de triptoréline chez des hommes et des femmes a également été incluse.

L'analyse globale de l'expérience de sécurité rapportée au cours des essais cliniques comprenait des réactions indésirables en relation avec la classe pharmacologique, telles que des effets secondaires à l'hypogonadisme hypogonadotrophique ou occasionnellement à la stimulation de l'axe hypofyso–gonadique initiale.

Tolérance générale chez les femmes (voir rubrique 4.4)
Suite à la diminution des taux d'œstrogènes, les effets indésirables les plus fréquemment signalés (attendus chez au moins 10% des femmes) étaient des maux de tête, une diminution de la libido, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur, une dyspareunie, des dysménorrhées, des saignements génitaux, un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes, des douleurs abdominales, une sécheresse vulvo-vaginale, une hyperhidrose, des bouffées de chaleur et de l'asthénie.

Les réactions indésirables suivantes, considérées comme pouvant être liées au traitement par la triptoréline, ont été rapportées. La plupart de ces événements sont connus pour être liés à la castration biochimique ou chirurgicale.

La fréquence des effets indésirables est classée comme suit : très fréquents (≥ 1/10) ; fréquents (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquents (≥ 1/1.000 à < 1/100) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit Rétention d'eau	
Affections psychiatriques	Trouble du sommeil (y compris insomnie) Modifications de l'humeur Diminution de la libido	Dépression* Nervosité	Labilité émotionnelle Anxiété Dépression** Désorientation	Confusion
Affections du système nerveux	Céphalées	Vertiges	Dysgeusie Hypoesthésie Syncope Troubles de la mémoire Troubles de l'attention Paresthésies Tremblements	Convulsions****
Affections endocriniennes				Apoplexie hypophysaire***
Affections oculaires			Sécheresse oculaire Altération de la vision	Troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe **Affections cardiaques**			Vertiges Palpitations	
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur			Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Épistaxis	
Affections gastro-intestinales		Nausées Douleurs abdominales Gêne abdominale	Distension abdominale Sécheresse buccale Flatulence Aphtes Vomissements	Diarrhées
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Acné Hyperhidrose Séborrhée		Alopécie Sécheresse cutanée Hirsutisme Onychoclasie Prurit Eruption cutanée	œdème angioneurotique Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies Spasmes musculaires Douleur dans les extrémités	Dorsalgies Myalgies	Faiblesse musculaire

Classes de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Autres effets indésirables observés après la commercialisation Fréquence indéterminée
ffections des organes de reproduction et du sein	Troubles mammaires Dyspareunie Saignements génitaux (y compris saignements vaginaux, hémorragies de privation) Syndrome d'hyperstimulation ovarienne Hypertrophie ovarienne Douleur pelvienne Sécheresse vulvo-vaginale	Douleur mammaire	Saignements lors du coït Cystocèle Troubles menstruels (y compris dysménorrhée, métrorragies et ménorragies) Kyste ovarien Pertes vaginales	Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (y compris douleur, œdème, érythème et inflammation) Œdème périphérique		Pyrexie Malaise
Investigations		Augmentation du poids	Diminution du poids	Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang Elévation de la tension artérielle

**Utilisation à long terme* : cette fréquence s'appuie sur les fréquences des effets de cette classe de médicaments et qui sont communes à tous les agonistes de la GnRH.
***Utilisation à court terme* : cette fréquence s'appuie sur les fréquences des effets de cette classe de médicaments et qui sont communes à tous les agonistes de la GnRH.
****Rapporté après l'administration initiale chez des patients avec un adénome hypophysaire*.
*****Après la mise sur le marché, des convulsions ont été signalées chez des patients recevant des analogues de la GnRH, dont la triptoréline.

Au début du traitement, les symptômes d'endométriose y compris les douleurs pelviennes et les dysménorrhées peuvent très fréquemment (≥ 10%) être exacerbées au cours de l'augmentation initiale temporaire des taux plasmatiques de l'œstradiol. Ces symptômes sont passagers et disparaissent habituellement en une à deux semaines.
Des saignements génitaux, y compris des ménorragies et des métrorrhagies, peuvent survenir dans le mois suivant la première injection.

Lorsque ce médicament est utilisé dans le cadre du traitement de l'infertilité, l'association avec des gonadotrophines peut entraîner un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Une hypertrophie ovarienne, des douleurs pelviennes et/ou abdominales peuvent être observées.

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 :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. www.afmps.be. Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

En cas d'un surdosage, un traitement axé sur les symptômes est indiqué.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hormones et produits connexes.
Code ATC : L02AE04

- La triptoréline (d-trp-6-LHRH) est un décapeptide synthétique dont la structure est analogue à celle de la LHRH naturelle.
- Des études chez l'homme et chez l'animal ont montré qu'après une stimulation initiale, la sécrétion gonadotrope obtenue avec une administration prolongée de triptoréline est inhibée, si bien que les fonctions testiculaires et ovariennes sont inhibées.
- Dans le cadre de la fécondation médicalement assistée (FIVETE, GIFT, ZIFT), une injection sous-cutanée de Decapeptyl entraîne une inhibition des pics de LH endogène intercurrents (qui sont la cause de 25% des échecs de la stimulation). En cas de traitement associé par gonadotrophines exogènes (HMG, FSH, HCG), on obtient une meilleure folliculogenèse, un meilleur recrutement folliculaire, une chronologie plus régulière du prélèvement des ovocytes et, par conséquent, un meilleur pourcentage de grossesses par cycle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez des volontaires adultes sains :
Après administration sous-cutanée, la triptoréline (100 µg) est rapidement résorbée (t_{max} de 0,63 ± 0,26 heure, pour un pic plasmatique C_{max} de 1,85 ± 0,23 ng/ml).
L'élimination se fait avec une demi-vie biologique de 7,6 ± 1,6 heures, après une phase de distribution de 3 à 4 heures; la clairance plasmatique totale est de 161 ± 28 ml/min et le volume de distribution, de 1562 ± 158 ml/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Le mannitol.
Ampoule avec solvant: sodium chloride 9 mg, eau pour préparation injectable q.s. ad 1 ml.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 7 flacons de poudre et de 7 ampoules de solvant pour solution injectable (S.C.).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

IPSEN sa
Treurenberg 2 – 4 boîte 4
1000 Bruxelles

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

BE182454
LU : 2000090052
● Numéro national 0285205 : 7 flacons

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

Date de première autorisation : 14 avril 1997
Date de renouvellement de l'autorisation : 4 juin 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2025.